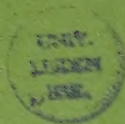


BETA-THROMBOGLOBULIN- UND PLÄTTCHENFAKTOR 4-
PLASMAKONZENTRATIONEN BEI PATIENTEN MIT GLOBAL DEKOMPENSIERTER
HERZINSUFFIZIENZ SOWIE BEI PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE

von Kersten Krauter
aus Mainz

Mainz, ~~1983~~
1984



Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

BETA-THROMBOGLOBULIN- UND PLÄTTCHENFAKTOR 4-
PLASMAKONZENTRATIONEN BEI PATIENTEN MIT GLOBAL DEKOMPENSIERTER
HERZINSUFFIZIENZ SOWIE BEI PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Kersten Krauter
aus Mainz

Mainz, 1983

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. W. Ketterl

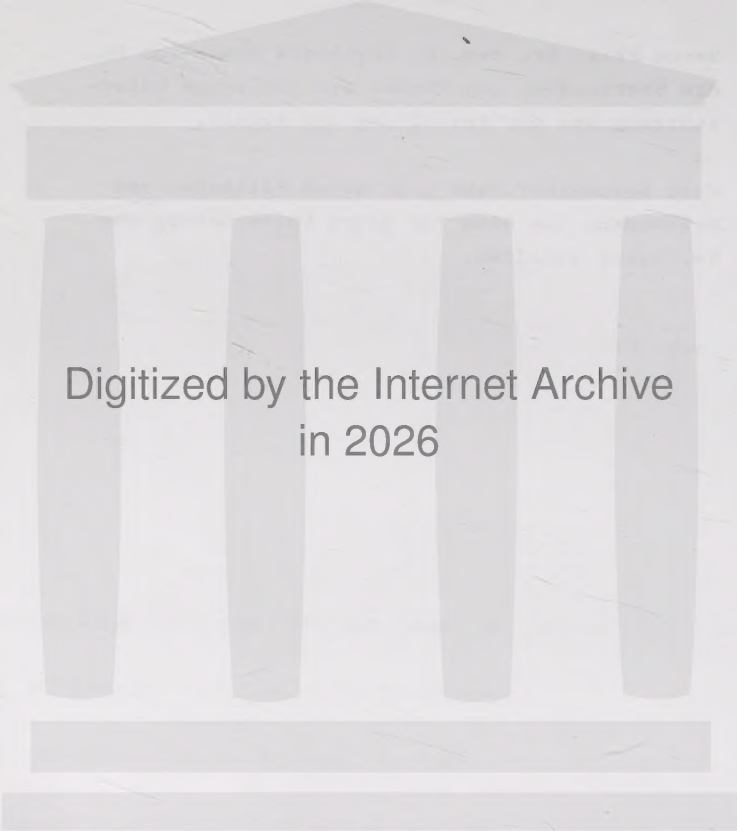
1. Gutachter: Prof. Dr. med. W. Prellwitz

2. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Pop

Tag der mündlichen Prüfung: 07.06.1984

Herrn Prof. Dr. med. W. Prellwitz danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten und Probanden, die sich für diese Untersuchung zur Verfügung stellten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554402_0043

1. EINLEITUNG	1
2. METHODIK UND PATIENTEN	8
2.1 Kontrollgruppe	8
2.2 Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz	8
2.3 Patienten mit Leberzirrhose	9
2.4 Durchführung der Untersuchung	10
2.5 Blutentnahme und Blutbehandlung	11
2.6 Radioimmunologische Bestimmung von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4)	15
2.7 Methode des Thrombozytenaggregationstests	17
2.8 Bestimmung von Antithrombin III, Quickwert, partieller Thromboplastinzeit und Thrombinzeit sowie der Hämoglobinkonzentration, der Thrombozyten- und Leukozytenzahl	17
2.9 Statistische Auswertung	20
3. ERGEBNISSE	21
3.1 Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 bei der Kontrollgruppe	21
3.2 Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 bei Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz im Verlauf der Therapie	22
3.3 Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 bei Patienten mit Leberzirrhose im Verlauf der Therapie	32
3.4 Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4	38
3.5 Zusammenhang zwischen den Thrombozytenzahlen und den Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4	39
3.6 Zusammenhang zwischen den Parametern der Thrombozytenaggregation nach Breddin und den Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4	41
3.7 Zusammenhang zwischen Beta-TG bzw. PF 4 und Antithrombin III, der partiellen Thromboplastinzeit, dem Quickwert, der Thrombinzeit, dem Hämoglobingehalt und der Leukozytenzahl	45

	Seite
4. DISKUSSION	52
4.1 Gesunde Probanden	52
4.2 Patienten mit global dekompensierter Herz- insuffizienz	52
4.3 Patienten mit Leberzirrhose	55
4.4 Zusammenhang zwischen Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor ⁴	61
4.5 Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor ⁴	61
4.6 Zusammenhang zwischen den Parametern des Thrombozytenaggregationstests und den beiden Plättchenfaktoren	62
4.7 Zusammenhang zwischen den Parametern der Blut- gerinnung und den Plättchenfaktoren	64
4.8 Schlußbetrachtung	65
5. ZUSAMMENFASSUNG	66
LITERATURVERZEICHNIS	67

1. EINLEITUNG

Die Thrombozyten nehmen bei den komplizierten Reaktionen im Ablauf der Hämostase eine zentrale Stellung ein. Ihre drei wichtigsten Aufgaben sind: Erstens die Verlegung eines Wundbettes durch die Bildung eines nur aus Thrombozyten bestehenden primären Plättchenthrombus, zweitens eine Vasokonstriktion der betroffenen Gefäßabschnitte durch die Freisetzung von vaso-konstriktorischen Stoffen wie Serotonin und Adrenalin. Darüberhinaus kann drittens durch die Freisetzung des Plättchenfaktors 3 die intravasale Gerinnung aktiviert und damit die Bildung eines stabilen sekundären Gerinnungsthrombus herbeigeführt werden.

Die Stimulation der zirkulierenden Thrombozyten zur Adhäsion als erster Schritt der Plättchenfunktion kann dabei durch eine Vielzahl von partikulären hoch- oder niedermolekularen Substanzen erfolgen, wobei einem Anhaften am geschädigten Gefäßendothel die größte physiologische Bedeutung zukommt. Diese Adhäsion muß jedoch nicht zwangsläufig zu einer Aggregation führen. Durch den Kontakt mit dem freigesetzten Kollagen kommt es erst nach Freisetzung von Adenosindiphosphat aus den Plättchen zu einer irreversiblen Thrombozytenaggregation. Daran schließt sich die Freisetzung von verschiedenen Plättchenfaktoren in der sogenannten Release-Reaktion an (s. Abb. 1).

Die biochemischen Einzelheiten dieser Vorgänge sind nur lückenhaft erforscht und größtenteils unbekannt. Wahrscheinlich werden bei der Stimulation der Blutplättchen Oberflächenstrukturen freigesetzt, die plättchenspezifische, interzelluläre Erkennungsmuster enthalten und zuvor durch andere, möglicherweise N-Azetylneuraminsäure-haltige, Strukturen überdeckt waren (Morgenstern et al., 1980). Durch deren Abspaltung z.B. nach Kontakt der Thrombozyten mit Kollagen werden vorher blockierte, thrombozytenspezifische Membranrezeptoren freigelegt und führen über eine

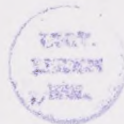
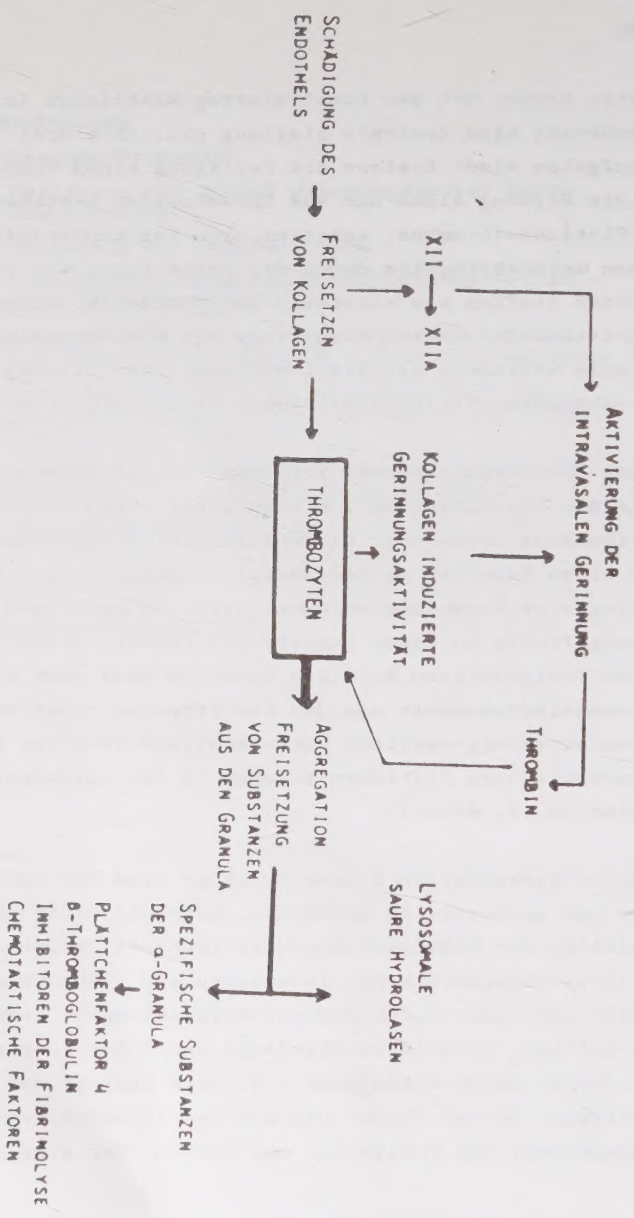


Abb. 1: FUNKTION DER THROMBOZYTEN IM RAHMEN DER BLUTGERINNUNG



selektive Reaktion bei Vorhandensein von extrazellulärem Kalzium zur Plättchenaggregation. Morgenstern (1980) nimmt hierbei eine selektive Glykoprotein-Proteoglykan-Akzeptorreaktion an. Wahrscheinlich spielen bei der Aggregation und der Release-Reaktion auch Prostaglandine eine Rolle.

Die aus den Thrombozyten freigesetzten Faktoren werden international noch immer nicht einheitlich eingeteilt. Der Plättchenfaktor 3, ein Lipoprotein, kann die intravasale Gerinnung über das Intrinsic-System aktivieren. Dabei beschleunigt Thrombin durch Unterstützung der irreversiblen Thrombozytenaggregation und anschließender Freisetzung von Plättchenfaktoren in einem Feedback-Mechanismus seine eigene Bildung gewissermaßen autokatalytisch. Der Plättchenfaktor 2 wird auch als Thrombin-Akzelerator bezeichnet und kann Fibrinogen in unlösliches Fibrin umwandeln. In der Release-Reaktion werden weiterhin saure Hydrolasen, Inhibitoren der Fibrinolyse und chemotaktische Stoffe aus den Blutplättchen freigesetzt, die zum Teil wiederum die Aggregation der Thrombozyten fördern, sowie andere Substanzen, deren physiologische Funktion bei einem Teil weitgehend unbekannt ist.

Hier kommt es im Zusammenhang mit der vorliegenden Untersuchung insbesondere auf die Freisetzung von Faktoren aus den Alpha-Granulationen der Thrombozyten an, nämlich Plättchenfaktor 4 (PF 4) und Beta-Thromboglobulin (Beta-TG). Beide Faktoren sind Proteine, die in den Alpha-Granula der Thrombozyten gespeichert sind. Im Gegensatz zu den anderen Inhaltsstoffen der Blutplättchen, von denen angenommen wird, daß sie durch Absorption aus dem Plasma aufgenommen werden, kann man nach den bisherigen biochemischen Untersuchungen davon ausgehen, daß Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 plättchenspezifische Produkte sind (Moore et al., 1975; Broekman et al., 1975).

Der Plättchenfaktor 4 (PF 4) wird auch als Antiheparinfaktor bezeichnet, weil er die Neutralisierung von Heparin im thrombozytenreichen Blut bewirkt (Handin et al., 1976). Heparin selbst ist in seiner vollen Wirkung an die Anwesenheit von Antithrombin III gebunden. Bei der Wechselwirkung von Heparin und Antithrombin erfolgt eine Änderung der Tertiärstruktur des Antithrombin III-Moleküles, welches nun in Interaktion mit Thrombin treten und damit dessen Inaktivierung bewirken kann.

Antithrombin III ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ungefähr 65000 Dalton, das in der Leber synthetisiert und über die Niere ausgeschieden wird. Es ist ein wichtiger Inhibitor der intravasalen Gerinnung und wirkt außer auf Thrombin auch auf die aktivierten Faktoren XII, XI, X, IX und VII hemmend ein, wobei die größte Bedeutung der inaktivierenden Wirkung auf Faktor X und Thrombin zukommt (Seegers, 1978).

Durch die Reaktion von Plättchenfaktor 4 mit Heparin kann der Antithrombin III-Heparin Komplex nun selbst nach Aktivierung des Antithrombin III durch Heparin so modifiziert werden, daß die Bildung des Komplexes Antithrombin III-Thrombin und damit die Inaktivierung von Thrombin verzögert wird (Handin et al., 1976). Die biochemischen Einzelheiten dieser Funktion und die genaue Bedeutung im physiologischen Geschehen der Hämostase sind unbekannt.

Das eigentliche PF 4-Molekül besteht aus 70 Aminosäuren (Deuel et al., 1977) und hat ein Molekulargewicht von 7780 Dalton. Mehrere dieser Polypeptide binden sich an ein Proteoglykan-Trägermolekül, das reich an Chondroitinsulfat ist. Der Antiheparin-Effekt wird dabei allein von den Polypeptiden und nicht vom Trägermolekül ausgelöst (Levine et al., 1976). Durch das Chondroitinsulfat ist der Plättchenfaktor 4 schlecht löslich in wässrigen Lösungen, die biologische Halbwertszeit von PF 4 ist kürzer als 10 Minuten.

Das Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) hat ein Molekulargewicht von 35800 Dalton (Moore et al., 1975) und besteht aus identischen Untereinheiten mit jeweils 81 Aminosäuren (Begg et al., 1978). Charakteristisch für die Primärsequenz sind je zwei Disulfidbrücken zwischen den Zystinresten 16 und 42 sowie 18 und 58. Bei einem Vergleich der Primärsequenzen der Untereinheiten von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 fällt eine Übereinstimmung von 42 Aminosäureresten auf vergleichbaren Positionen auf. Diese Homologie macht es wahrscheinlich, daß beide Proteine das Produkt einer Genduplikation sind. Es besteht allerdings keine immunologische Kreuzreaktion zwischen den beiden Faktoren; Beta-Thromboglobulin hat im Gegensatz zu Plättchenfaktor 4 kaum heparinneutralisierende Aktivität. Die physiologische Funktion des Beta-Thromboglobulin ist weitgehend unbekannt. Es wird vermutet, daß dieser Plättchenfaktor die Stabilisierung der verschiedenen Funktionsproteine in den Alpha-Granulationen garantiert. Die Löslichkeit von Beta-TG in wässrigen Lösungen ist gut, die biologische Halbwertszeit beträgt etwa 100 Minuten.

Die Plasmakonzentrationen der plättchenspezifischen Proteine werden durch das Ausmaß der Freisetzungsrates aus den Thrombozyten und durch die Clearance rate bestimmt. Die Konzentrationen der beiden Faktoren im Plasma korrelieren hoch mit der Thrombozytenhalbwertszeit (Cella et al., 1979 und Doyle et al., 1980). Das Geschlecht und das Alter haben nur bedingt Einfluß auf die Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 (Dewan et al., 1979).

Die Bedeutung der plättchenspezifischen Faktoren Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4, die in der Release-Reaktion bei der irreversiblen Plättchenaggregation simultan freigesetzt werden, liegt darin, daß durch die Bestimmung ihrer Plasmakonzentrationen eine quantitative Erfassung der in vivo-Aktivität der Thrombozyten zur Verfügung steht.

Bei gesunden Normalpersonen und verschiedenen Patientengruppen wurde eine enge Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen der beiden Plättchenfaktoren mit einem positiven Korrelationskoeffizienten r zwischen $+ 0,62$ (Doyle et al., 1980) und $+ 0,94$ (Lundlam et al., 1979) festgestellt. Allein nach intravenöser Injektion von Heparin wird eine diskordante Beziehung beobachtet: Plättchenfaktor 4 steigt stark an, während die Plasmakonzentration von Beta-Thromboglobulin unverändert bleibt. Neuere Untersuchungen (Andrassy et al., 1980) bei Patienten mit Niereninsuffizienz zeigen darüberhinaus deutlich erhöhte Beta-Thromboglobulin-Werte bei normalen Konzentrationen von Plättchenfaktor 4. Offensichtlich spielt die renale Ausscheidung für Beta-Thromboglobulin eine entscheidende Rolle, für Plättchenfaktor 4 jedoch nicht.

Als obere Normbereiche der Plättchenfaktoren werden in der Literatur in Abhängigkeit von der Methode bei den heute auf dem Markt befindlichen Radioimmunoassays von Radiochemical Centre Amersham bzw. Abbott für Beta-Thromboglobulin 52 ng/ml und für den Plättchenfaktor 4 10,4 ng/ml angegeben. Es wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Untersuchungen durchgeführt, bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen der beiden Plättchenfaktoren bei normalen Thrombozytenzahlen beschrieben wurden. Dabei stehen vor allem koronare Herzerkrankungen (Green et al., 1980), der akute Myokardinfarkt (Handin et al., 1978), die tiefe Beinvenenthrombose und die Lungenembolie (Smith et al., 1978 und Cella et al., 1979), der Diabetes mellitus (Schernthaner et al., 1979) und Tumorerkrankungen (Okuno et al., 1977) im Vordergrund. Bei allen genannten Krankheiten waren die Plasmakonzentrationen von Plättchenfaktor 4 oder Beta-Thromboglobulin in den beschriebenen Untersuchungen gegenüber einer gesunden Normalgruppe erhöht.

Unterschiedliche Ergebnisse liegen hinsichtlich der Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen der Plättchenfaktoren und der Thrombozytenzahl vor. Einerseits wird von einer Verminderung der Konzentrationen der beiden Plättchenfaktoren bei Thrombozytopenie berichtet (Brown et al., 1980); andererseits fand Okuno (1977) bei Patienten mit Leberzirrhose und malignen Tumoren, bei denen die Thrombozytenzahlen vermindert waren, erhöhte Plättchenfaktor 4-Konzentrationen im Plasma.

Fragestellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer Verlaufskontrolle der Plasmakonzentrationen von Plättchenfaktor 4 (PF 4) und Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) bei Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz und Leberzirrhose während der stationären Therapie. Ziel der Untersuchungen war die Beantwortung folgender Fragen:

- 1) Wie hoch liegen die Plasmakonzentrationen von Plättchenfaktor 4 und Beta-Thromboglobulin bei den gesunden Probanden der Kontrollgruppe?
- 2) Sind bei Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz die Plasmakonzentrationen der Plättchenfaktoren PF 4 und Beta-TG erhöht und verändern sich die Werte der beiden Faktoren während der Therapie?
- 3) Sind bei Patienten mit Leberzirrhose die Konzentrationen von PF4 und Beta-TG erhöht und verändern sie sich während der Therapie?
- 4) Kann die in der Literatur beschriebene starke Korrelation zwischen Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 bei den beiden Patientengruppen bestätigt werden?
- 5) Gibt es bei Patienten mit Leberzirrhose und bei Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz einen Zusammenhang zwischen der Konzentration der beiden Plättchenfaktoren im Plasma und der Zahl der Thrombozyten?
- 6) Besteht ein Zusammenhang der Parameter der "spontanen" Thrombozytenaggregation nach Breddin und der Plasmakonzentrationen von Beta-TG und PF4 bei Patienten mit den beiden genannten Erkrankungen?
- 7) Kann bei den beiden Patientengruppen ein Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen von Beta-TG bzw. PF4 und der Antithrombin III-Aktivität oder Gerinnungsparametern wie der partiellen Thromboplastinzeit, dem Quickwert und der Thrombinzeit oder etwa ein Zusammenhang mit dem Hämoglobingehalt und der Leukozytenzahl festgestellt werden?

2. METHODIK UND PATIENTEN

2.1 Kontrollgruppe

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse wurden an 65 stationären Patienten der II. Medizinischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, die sich dankenswerterweise zur Verfügung stellten, im Zeitraum vom Mai bis zum November 1981 ermittelt. 32 freiwillige gesunde Probanden konnten für eine Kontrollgruppe mit normalen Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 gewonnen werden. Diese Gruppe setzte sich aus 19 Frauen und 13 Männern im Alter von 18 - 79 Jahren zusammen, das Durchschnittsalter betrug 43 Jahre. Obgleich das Normalkollektiv und die Patientengruppen bezüglich der Altersverteilung nicht ganz übereinstimmten, konnte dennoch die Normalgruppe zum Vergleich mit den beiden Gruppen der Kranken herangezogen werden, da Alter und Geschlecht die Werte der Plättchenfaktoren nur bedingt beeinflussen (s. oben).

2.2 Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz

39 Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz, davon 18 Frauen und 21 Männer, wurden während ihres Klinikaufenthaltes beobachtet, wovon leider 10 Kranke verstarben. Das Alter lag bei 43 bis 88, im Durchschnitt bei 71 Jahren. Die Diagnose wurde bei den Patienten klinisch bei ausgeprägten Stauungserscheinungen im kleinen und großen Kreislauf mit den entsprechenden klassischen Symptomen wie Dyspnoe bei Stauungslunge oder gar Lungenödem, Zyanose, periphere Odeme, Stauungsleber, Stauungsgastritis und Nykturie gestellt. Die Erkrankung kann bekanntlich verschiedene Ursachen haben; eine Differenzierung nach der Genese der Herzinsuffizienz erfolgte bei der vorliegenden Arbeit jedoch nicht. Zusätzliche Erkrankungen, die klinisch gegenüber der manifesten Herzinsuffizienz im Hintergrund standen, wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Therapie war bei allen 39 herzinsuffizienten Patienten ähnlich. Alle Kranken nahmen Herzglykoside ein und fast alle, mit drei Ausnahmen, bekamen ein Diuretikum, wobei Furosemid in 30 Fällen eingesetzt wurde. Zusätzlich erhielten 10 Patienten Spironolacton und 16 Erkrankte Nitrate. Eine Thrombose-Prophylaxe mit subkutanen Injektionen von Low-dose-Heparin, die auf die Parameter der Blutgerinnungstests und die Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 nach den bisher gemachten klinischen Erfahrungen offenbar nur geringen Einfluß hat, wurde in etwas mehr als der Hälfte der Fälle durchgeführt. Bei einigen Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen kamen vereinzelt auch andere Medikamente zum Einsatz.

2.3 Patienten mit Leberzirrhose

Bei den 26 untersuchten Patienten mit Leberzirrhose war die Diagnose in der weitaus größten Zahl histologisch gesichert. Bei einigen war sie aufgrund der klinischen Symptomatik und klinisch-chemischen Untersuchungen, wie etwa der Elektrophorese, sehr wahrscheinlich, hier konnte jedoch eine Leberpunktion mit dem Ziel einer histologischen Bestätigung aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt werden. Die Patientengruppe setzte sich aus 11 Frauen und 15 Männern im Alter von 35 bis 71 Jahren zusammen, von denen 4 Patienten während des Klinikaufenthaltes verstarben. Der Altersdurchschnitt lag bei 55 Jahren. Prozentual war eine alkoholische Ätiologie am häufigsten wahrscheinlich, eine Einteilung in die möglichen Ursachen der Leberzirrhose wurde bei der vorliegenden Untersuchung nicht vorgenommen. Ebenso wenig wurden Nebenergebnisse bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt.

Da es eine spezifische Therapie der Leberzirrhose nicht gibt, waren die therapeutischen Maßnahmen im Vergleich zu den Patienten mit Herzinsuffizienz uneinheitlich. In etwa der Hälfte der Fälle wurde versucht, durch Spironolacton hepatische Ödeme bzw. den Ascites auszuschwemmen. Viele Patienten mit Eiweißintoleranz

bekamen eine Eiweißreduktionskost und außerdem in 7 Fällen als orales antibiotisches Mittel Paromomycinsulfat, bei 10 Kranken wurde Lactulose verordnet. Darüberhinaus erhielten einige Patienten Infusionen von Human-Albumin, bei manchen wurden andere Medikamente und Infusionslösungen eingesetzt.

2.4 Durchführung der Untersuchung

Schon zu Beginn der Studie erwies es sich aus organisatorischen Gründen als außerordentlich schwierig, Blutproben bei den Patienten vor Einleitung der Therapie abzunehmen. Die einzelnen Stationen der Klinik konnten bestenfalls eintägig, meistens jedoch zweitägig aufgesucht werden, so daß die zeitlich erste Kontrollbestimmung der Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin sowie Plättchenfaktor 4 und den anderen unten beschriebenen Parametern erst zu Beginn der Therapie, also ein, im ungünstigsten Fall zwei Tage nach Einleitung der Therapie durchgeführt werden konnte. Eine routinemäßige Blutentnahme von Seiten der Stationen war wegen der unten erwähnten komplizierten Blutabnahmetechnik und Blutbehandlung nicht möglich.

Die zweite Kontrolle erfolgte 4 bis 6 Tage nach der ersten Blutabnahme während der Therapie. Die weiteren Kontrollen wurden etwa im Abstand von einer Woche zur Voruntersuchung bis zur Klinikentlassung oder dem Tod der Patienten durchgeführt, wobei die Blutentnahme immer morgens erfolgte. Bedingt durch die unterschiedlich langen stationären Aufenthaltszeiten und organisatorische Probleme war die Anzahl der Kontrollbestimmungen unterschiedlich; bei einigen konnten nur eine und bei wenigen Patienten mehr als fünf Kontrollen realisiert werden.

Um die Auswertung der Studie zu ermöglichen, wurden bestimmte Vereinfachungen vorgenommen und nicht mehr als drei Bestimmungen bei einem Patienten berücksichtigt. Als 1. Kontrolle wurde

bei allen Kranken der Wert zu Beginn der Therapie - d.h. ein bis zwei Tage nach deren Einleitung - definiert. Die Ergebnisse während der stationären Therapie in der Klinik wurden bei den Patienten als 2. Kontrolle für die statistische Auswertung festgelegt. Die 3. Kontrolle berücksichtigte immer die letzten Werte vor der Entlassung aus stationärer Behandlung nach deutlicher klinischer Besserung bzw. die letzte Blutbestimmung vor dem Tod der Patienten. Die beschriebene und durch die Methodik bestimmte Einteilung in drei Kontrollgruppen bei den beiden Patientenkollektiven sollte eine Beurteilung des Verlaufs der Plasmakonzentrationen der beiden Plättchenfaktoren während der Therapie erleichtern.

2.5 Blutentnahme und Blutbehandlung

Die Technik der Blutentnahme und Plasmagewinnung zur Bestimmung der Konzentrationen von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4) ist problematisch und ein großer Nachteil dieser hochsensitiven Thrombozytenmarker. In der Tab..1 sind die Entnahmebedingungen aufgelistet, die für eine präzise Bestimmung der Werte der Plättchenfaktoren Voraussetzung sind. Bei fast allen der Arbeit zugrunde liegenden Blutentnahmen wurden durch eine möglichst atraumatische Venenpunktion mit minimaler Venenokklusion mittels 19 G Flügelkanüle zunächst 10 ml Zitratblut für Gerinnungsuntersuchungen und den Thrombozytenaggregationstest nach Breddin abgenommen.

Anschließend wurden 2,5 ml natives Blut gewonnen, welches sofort in vorgekühlte Röhrchen der Firma Amersham überführt wurde. Die Sammelröhrchen enthielten als Antikoagulans 0,1 ml 10%iges Natrium-Etylendiamintetraacetat (Na_2 -EDTA) und zur Verhinderung der Thrombozytenaktivierung Prostaglandin E1 sowie 0,1 ml Theophyllin (5,4 mg/ml). Diese Zusatzstoffe bewirken eine sehr viel langsamere temperaturabhängige Freisetzung der beiden Plättchenfaktoren (s. Abb. 2a und Abb. 2b). Unmittelbar danach wurden diese Blutproben in

Tab. 1: Bedingungen zur Blutentnahme und Behandlung der Blutproben

Es muß ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß nur das genaue Einhalten der nachfolgend aufgezählten Bedingungen eine zuverlässige und reproduzierbare Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor ⁴ garantieren kann:

- 1) Vor Entnahme der Blutprobe muß sichergestellt sein, daß der Patient nicht innerhalb der letzten 24 Stunden eine Injektion radioaktiven Materials bei einer nuklearmedizinischen Untersuchung erhalten hat.
- 2) Vor Entnahme der Blutprobe sollten die Sammelröhrchen in einem Eis/Wasser-Bad vorgekühlt werden.
- 3) Vor Entnahme der Blutprobe sollte man sich vergewissern, daß die Sammelröhrchen die Zusatzstoffe gegen eine vorzeitige Freisetzung der Plättchenfaktoren enthalten und sollte das Sammelröhrchen mit dem Namen des Patienten beschriften.
- 4) Die Entnahme der 2,5 ml Blut sollte durch eine möglichst atraumatische Venenpunktion mit minimaler Venenokklusion mittels einer 19 G oder 20 G Kanüle erfolgen. Die Venenpunktur sollte in weniger als 2 Minuten abgeschlossen sein.

Wenn vorher zusätzlich Blut für andere Untersuchungen gewonnen werden soll, dann sollte die Menge nicht mehr als 10 ml betragen.

- 5) Unmittelbar nach Entnahme der Blutprobe muß das vorgekühlte Sammelröhrchen bis zur 2,5 ml Marke gefüllt und durch vorsichtiges Kippen die Antikoagulanzen im Röhrchen mit dem Blut gemischt werden.
- 6) Sofort danach muß das Sammelröhrchen vollständig in das Eisbad eingetaucht und dort mindestens 30 Minuten belassen werden
- 7) Innerhalb von 2 Stunden nach Blutentnahme muß die Blutprobe bei 2 - 4 Grad Celsius 30 Minuten bei 1500 - 2000 g zentrifugiert werden.
- 8) Nach dem Zentrifugieren werden jeweils 0,6 ml Plasma vom Überstand in ein Plastikröhrchen abpipettiert, welches zuvor mit dem Patientennamen und dem Entnahmedatum beschriftet wurde.
- 9) Anschließend werden die Plastikröhrchen mit dem Patientenplasma bei - 20 Grad Celsius bis zur eigentlichen radioimmunologischen Bestimmung eingefroren.

Abbildung 2a:

FREISETZUNG VON PLÄTTCHENFAKTOR 4 (PF₄) UND
 β -THROMBOGLOBULIN (β -TG) AUS VENENBLUT

(Untersuchungen nach LUDLAM et al.
Brit. J. Haematol. 33, 329, 1976)

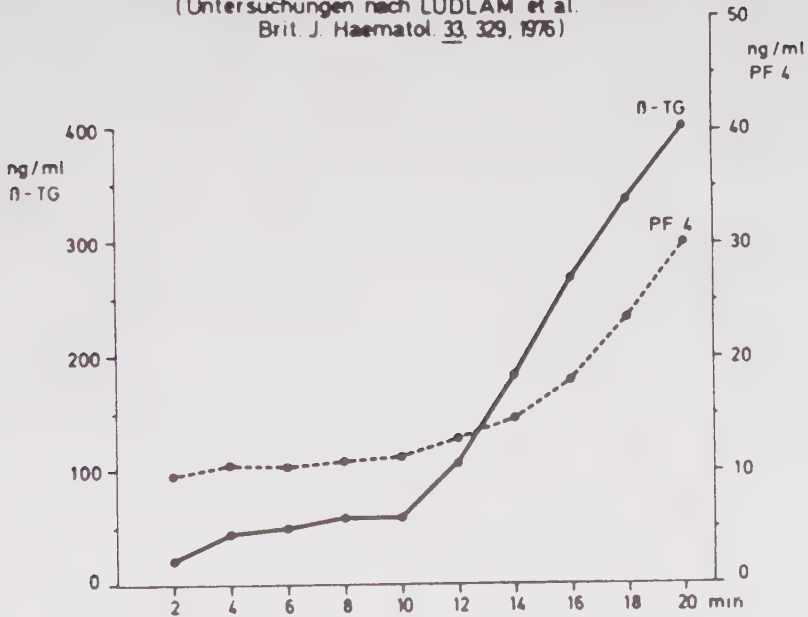
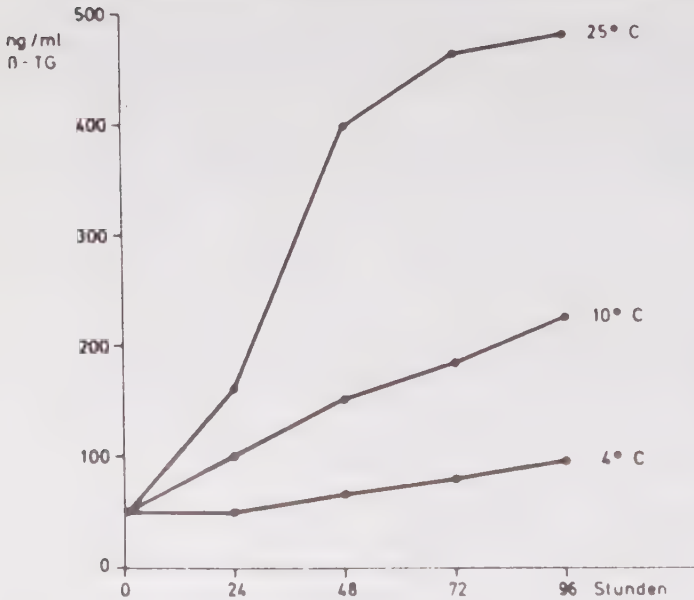


Abbildung 2b:

FREISETZUNG VON β -THROMBOGLOBULIN AUS EDTA-BLUT
(PEG₁ + THEOPHYLLIN) BEI VERSCHIEDENEN TEMPERATUREN
(Untersuchungen nach LUDLAM et al Brit J Haemato 30, 239, 1976)



eine Eis-Wasser-Mischung gestellt und bis zu ihrem Zentrifugieren innerhalb der nächsten zwei Stunden gekühlt. Zuletzt wurden in eine Monovette mit EDTA-Zusatz 4 ml Blut für die Thrombozyten- und Leukozytenzählung sowie die Hämoglobinbestimmung aspiriert.

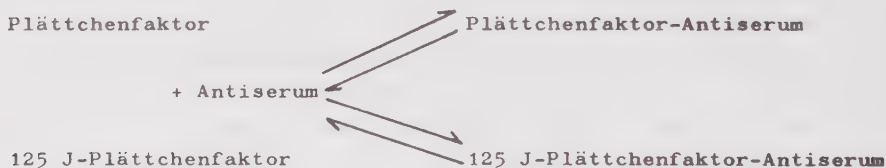
2.6 Radioimmunologische Bestimmung von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4)

Das Zentrifugieren der gekühlten Sammelröhrchen zur Gewinnung von plättchenarmen Plasmen erfolgte in einer Kühlzentrifuge bei +3 Grad Celsius und 1500 g 30 Minuten lang. Anschließend wurden für die Bestimmung der beiden Plättchenfaktoren jeweils 0,6 ml Plasma des Überstandes in ein Plastikröhrchen pipettiert, in welchem es bei -20 Grad Celsius bis zur radioimmunologischen Bestimmung aufbewahrt wurde.

Die eigentliche Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4) erfolgte mit kommerziell erhältlichen Radioimmunoassay-Kits des Radio-Chemical Centre Amersham bzw. der Abbott Company. Das Prinzip der beiden Tests beruht auf einer kompetitiven Reaktion, bei der nicht-radioaktives unbekannt konzentriertes Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4 im Probenplasma mit einer konstanten Menge von radioaktiv markiertem 125-J Beta-TG bzw. 125-J PF 4 um Bindungsstellen einer begrenzten Menge spezifischer Antikörper konkurriert. Unter der Voraussetzung, daß ein Antikörper markiertes wie nicht-markiertes Antigen gleich stark bindet, ist der Prozentsatz an radioaktivem Beta-TG bzw. PF 4, das an Antikörper gebunden ist, umgekehrt proportional der Konzentration an nicht-radioaktivem Beta-TG bzw. PF 4, welche in der Probe bestimmt werden soll.

Das an die Antikörper gebundene radioaktive wie auch das nicht-radioaktive Beta-TG bzw. PF 4 wird nach Inkubation - die Zeit beträgt 1 bzw. 2 Stunden - und Immunkomplexbildung mit Hilfe von Ammoniumsulfat präzipitiert und nach zentrifugieren von der überstehenden Radioaktivität ungebundenen 125 J Beta-TG's bzw. PF 4's getrennt. Die Radioaktivität in den Immunkomplexen kann nun im nächsten Schritt mit einem Gamma-Szintillationszähler gemessen werden. Da man die Konzentration von Antikörper und markiertem Antigen konstant hält, kann man durch die Verwendung verschiedener standardisierter Mengen von unmarkiertem Beta-TG bzw. PF 4 eine Standardkurve ermitteln, über die man die unbekannte Konzentration der Plasmaprobe an dem jeweiligen Plättchenfaktor in ng/ml bestimmen kann.

Dieses Testprinzip schematisiert:



Volumina und Konzentrationen im Testansatz:

PF 4: 50 Mikroliter Plasmaprobe, 250 Mikroliter 125 J-PF 4 (Aktivität bis max. 0,35 Mikrocurie/ml), 250 Mikroliter Anti-PF4-Serum, 1 ml Ammoniumsulfat Lsg. (73% gesättigt in dest. Wasser); zur Bestimmung der unspez. Bindung statt Anti-PF4-Serum: 250 Mikroliter 0,01 molarer Tris-Puffer mit 0,15 molarem NaCl und Rinder-Serumalbumin.

Beta-TG: 50 Mikroliter Plasmaprobe, 200 Mikroliter 125 J-Beta-TG (Aktivität bis max. 0,3 Mikrocurie/ml), 200 Mikroliter Anti-Beta-TG-Serum, 500 Mikroliter Ammoniumsulfat Lsg.

2.7 Methode des Thrombozytenaggregationstests

Durch Sedimentation von 5 ml Zitratblut oder bei ungenügendem Absetzen nach 3 Stunden durch zentrifugieren wurde thrombozytenreiches Plasma für den Plättchenaggregationstest (PAT III) nach Breddin (Breddin et al., 1975) gewonnen. Bei dieser Methodik handelt es sich um ein Meßsystem zur Erfassung der spontanen Thrombozytenaggregation ohne Induktion durch einen Zusatz. 0,6 ml plättchenreiches Plasma werden in eine scheibenförmige Küvette abpipettiert, in welcher es im Strahlengang eines Photometers mit 20 Umdrehungen pro Minute rotiert. Die Aggregatbildung der Blutplättchen bewirkt dabei Änderungen der optischen Dichte des Plasmas, die 10 Minuten fortlaufend über einen Schreiber registriert wird.

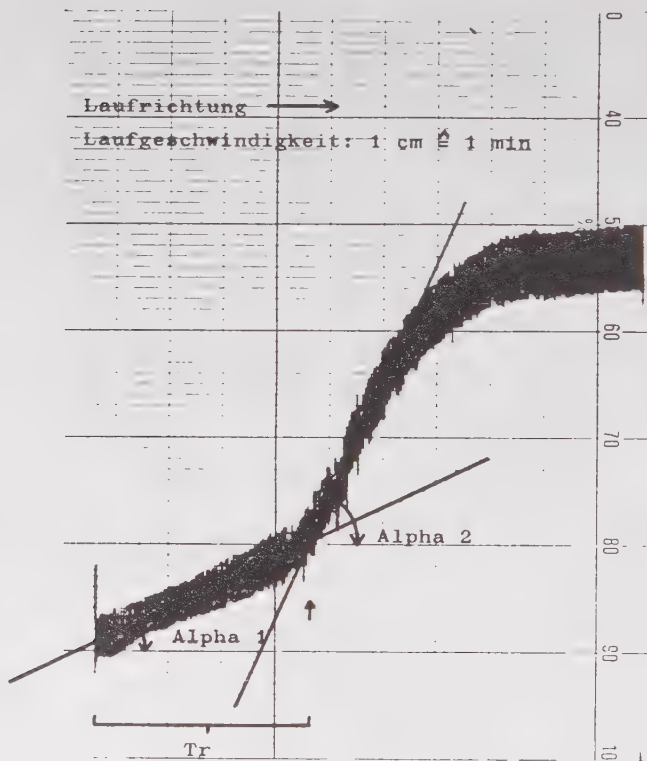
Beurteilungskriterien waren der Winkel Alpha 1, der den ersten Kurvenabfall beschreibt und die Reaktionszeit Tr bis zum steilsten Abfall der Aggregationskurve, der als Winkel Alpha 2 bestimmt wurde (s. Abb. 3). Dieser Winkel ist ein Maß für die maximale Aggregationsgeschwindigkeit der Thrombozyten. Die Reaktionszeit Tr wurde vom Kurvenbeginn bis zum Schnittpunkt der die Winkel Alpha 1 und Alpha 2 bildenden Tangenten gemessen. Außerdem wurde ein Quotient von Alpha 2 : Tr gebildet. Normalerweise sind bei Gesunden die Winkel Alpha 1 und Alpha 2 kleiner als 40 Grad, die Reaktionszeit Tr liegt über 10 Minuten und der Quotient Alpha 2 : Tr unter 10.

2.8 Bestimmung von Antithrombin III, Quickwert, partieller Thromboplastinzeit und Thrombinzeit sowie der Hämoglobinkonzentration, der Thrombozyten- und Leukozytenzahl

Die Bestimmung der wichtigsten Parameter der plasmatischen Blutgerinnung und von Antithrombin III (AT III) erfolgte durch die üblichen Methoden aus dem Plasma der restlichen 5 ml Zitratblut mittels handelsüblicher Gerinnungstests.

Abbildung 3:

Beispiel eines pathologischen Plättchen-
aggregationstests (PAT III) nach Breddin



Alpha 1: 25°

Alpha 2: 66°

Tr: 4,0 min

$\frac{\text{Alpha 2}}{\text{Tr}} : 16,5$

Die Ermittlung der AT III-Aktivität erfolgte mit Hilfe des "Test Kit for Antithrombin III" der Firma Boehringer Mannheim. Bei der Bestimmung wird prinzipiell so vorgegangen, daß zum zu bestimmenden AT III der 10 Mikroliter Zitrat-Plasmaprobe bei 37 Grad Celsius eine konstante Menge Heparin und Thrombin im Überschuß gegeben und nach einer festgelegten Zeit das noch vorhandene Rest-Thrombin mit einer chromogenen Substanz (=Chromozym^R TH) zusammengebracht wird, was zu einem Farbumschlag führt. Bei einer Wellenlänge von 405 nm kann nun über eine Extinktionsänderung der Rest-Thrombingehalt und damit indirekt unter Benutzung einer Bezugskurve standardisierter AT III-Aktivitäten die Antithrombin III-Aktivität der Patientenprobe in U/ml bestimmt werden.

Dieses Testprinzip schematisiert:

- 1) AT III + Heparin $\longrightarrow$ (AT III-Heparin)
- 2) (AT III-Heparin) + Thrombin $\longrightarrow$ (AT III-Heparin-Thrombin)
+ Restthrombin
- 3) Restthrombin + Chromozym^R TH $\longrightarrow$ Tos-Gly-Pro-Arg-OH
+ p-nitroanilin

Die Konzentrationen der benutzten Reagenzien:

Tris HCl-Puffer (pH 8,1) 7,5 mmol/l; Heparin 1,31 USP U/ml;
Aprotinin 5 IU/ml; Thrombin 0,0092 U/ml; NaCl 112 mmol/l;
Chromozym^R TH (=Tos-Gly-Pro-Arg-pNA) 0,076 mmol/l.

Bei der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) wird Zitratplasma durch Zugabe eines Gemisches von Kaolin als Oberflächenaktivator und einem "partiellen Thromboplastin" als Ersatz für den Plättchenfaktor 3 aktiviert. Nach einer festgesetzten Zeit wird der Ansatz durch Zugabe von Kalzium-Ionen zur Gerinnung gebracht und die Gerinnungszeit in Sekunden registriert. Die partielle Thromboplastinzeit ist ein Globaltest der Gerinnungsfaktoren des endogenen oder Intrinsic-Systems.

Der Quickwert bzw. die Thromboplastinzeit als Test des exogenen Gerinnungssystems wird bestimmt, indem Zitratplasma mit einem Überschuß an Gewebefaktor III und Kalzium versetzt und die Gerinnungszeit, die über eine Bezugskurve in Prozent der normalen Aktivität umgerechnet werden kann, ermittelt wird. Für die statistische Auswertung wurde der Quickwert als Gerinnungszeit in Sekunden benutzt.

Ein Phasentest für die 3. Gerinnungsphase ist die Thrombinzeit, die abhängig ist von der Plasmakonzentration der Probe an Fibrinogen, aber auch an Antithrombin III und Heparin. Hier wird zur Bestimmung Zitratplasma mit Thrombinlösung bekannter Aktivität zusammengebracht und die Zeit bis zur Bildung eines Gerinnsels gestoppt.

Die Anzahl der Thrombozyten und Leukozyten pro Mikroliter wurde ebenso wie der Hämoglobingehalt - dieser nach der Cyanhämglobin-Methode - mittels der Coulter-Counter Technik aus den 4 ml EDTA-Blut bestimmt.

2.9 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben der verteilungsfreie U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney und für den Vergleich gepaarter Beobachtungen der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, der ebenfalls keine Normalverteilung voraussetzt, benutzt. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest diente zur Vergleichsprüfung zweier relativer Häufigkeiten alternativer Beobachtungen auf Abhängigkeit. Bei allen Kontrollgruppen wurde der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s) und bei einigen Fragestellungen der Spearmansche Korrelationskoeffizient (r) als Maß für den Zusammenhang zweier quantitativer Merkmale errechnet. Die teilweise niedrigen Korrelationskoeffizienten wurden alle in Abhängigkeit von der Anzahl der Wertepaare darauf überprüft, ob sich die gefundenen Korrelationen signifikant von Null unterscheiden. Bei den Tests wurde immer das Signifikanzniveau (p) ermittelt. (Sachs, 1978)

3. ERGEBNISSE

3.1 Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 bei der Kontrollgruppe

Die 32 gesunden Probanden der Kontrollgruppe hatten Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) zwischen 21,9 ng/ml und 46,9 ng/ml mit einem arithmetischen Mittelwert von 34,5 ng/ml und einer Standardabweichung von 7,1 ng/ml. Die Plasmaspiegel des Plättchenfaktors 4 (PF 4) lagen zwischen 2,3 ng/ml und 15,5 ng/ml, der Durchschnitt betrug $7,4 \pm 3,3$ ng/ml (arithmetisches Mittel $\pm$ Standardabweichung). In dieser Normalgruppe war kein deutlicher Unterschied in der Höhe der beiden Plättchenfaktoren zwischen Männern und Frauen nachzuweisen. Eine Zunahme der Plasmakonzentration mit zunehmendem Lebensalter konnte weder für Beta-Thromboglobulin noch für Plättchenfaktor 4 festgestellt werden. Vielmehr lagen die beiden ältesten Probanden im unteren Drittel des Kollektivs in Bezug auf die Höhe ihrer Werte. Die Konzentrationen der beiden sensitiven Thrombozytenmarker waren bei diesen gesunden Personen mit einem Spearmanschen Korrelationskoeffizienten von $r = + 0,63$ signifikant positiv korreliert ($p \leq 0,001$).

Die folgende Tab. 2 zeigt das arithmetische Mittel $\bar{x}$, den Bereich bzw. die Spannweite und die Standardabweichung s von n Messungen der Plasmakonzentrationen der beiden Plättchenfaktoren, die bei den gesunden Probanden durchgeführt wurden.

Tab. 2: Plättchenfaktoren bei der Kontrollgruppe

	n	$\bar{x}$ (ng/ml)	Bereich (ng/ml)	s (ng/ml)
Beta-TG	32	34,5	21,9 - 46,9	7,1
PF 4	32	7,4	2,3 - 15,5	3,3

3.2 Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 bei Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz im Verlauf der Therapie

Die Werte von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4) waren bei den Kranken mit global dekompensierter Herzinsuffizienz gegenüber der Normalgruppe bei allen 3 Kontrollen stark erhöht. Diesen 39 Patienten wurden insgesamt 102 Blutproben entnommen, wovon 80 Prozent aller Beta-Thromboglobulinwerte über 52 ng/ml und Plättchenfaktor 4 in 71 Prozent aller Fälle über 10,4 ng/ml erhöht waren. Die Spannweite der Einzelwerte war sehr breit und reichte bei Beta-Thromboglobulin von 37,35 ng/ml bis zu 173,7 ng/ml bzw. bei Plättchenfaktor 4 von 4,0 ng/ml bis 71,85 ng/ml.

Die folgenden Tabellen zeigen das arithmetische Mittel $\bar{x}$, den Bereich bzw. die Spannweite und die Standardabweichung s von n Bestimmungen der Plättchenfaktoren bei an global dekompensierter Herzinsuffizienz Erkrankten in den drei Kontrollen. In Tab. 3 sind alle Patienten insgesamt, unabhängig vom Erfolg der Therapie, in Tab. 4 nur die Kranken berücksichtigt, die nach deutlicher klinischer Besserung die Klinik verlassen konnten. Die Werte der Patienten, die während der Therapie verstarben, sind in Tab. 5 aufgelistet.

Tab. 3: Plättchenfaktoren bei Patienten mit Herzinsuffizienz insgesamt

		n	$\bar{x}$ (ng/ml)	Bereich (ng/ml)	s (ng/ml)
Beta-TG	1.Kontrolle	39	80,6	37,35-169,4	31,6
	2.Kontrolle	23	80,9	37,6 -173,7	32,2
	3.Kontrolle	30	74,3	38,0 -145,5	26,3
PF 4	1.Kontrolle	37	21,0	4,5 -71,85	15,2
	2.Kontrolle	21	19,4	4,7 -60,45	12,5
	3.Kontrolle	29	17,4	4,0 -44,45	11,0

Tab. 4: Plättchenfaktoren bei Patienten mit Herzinsuffizienz und mit klin. Besserung

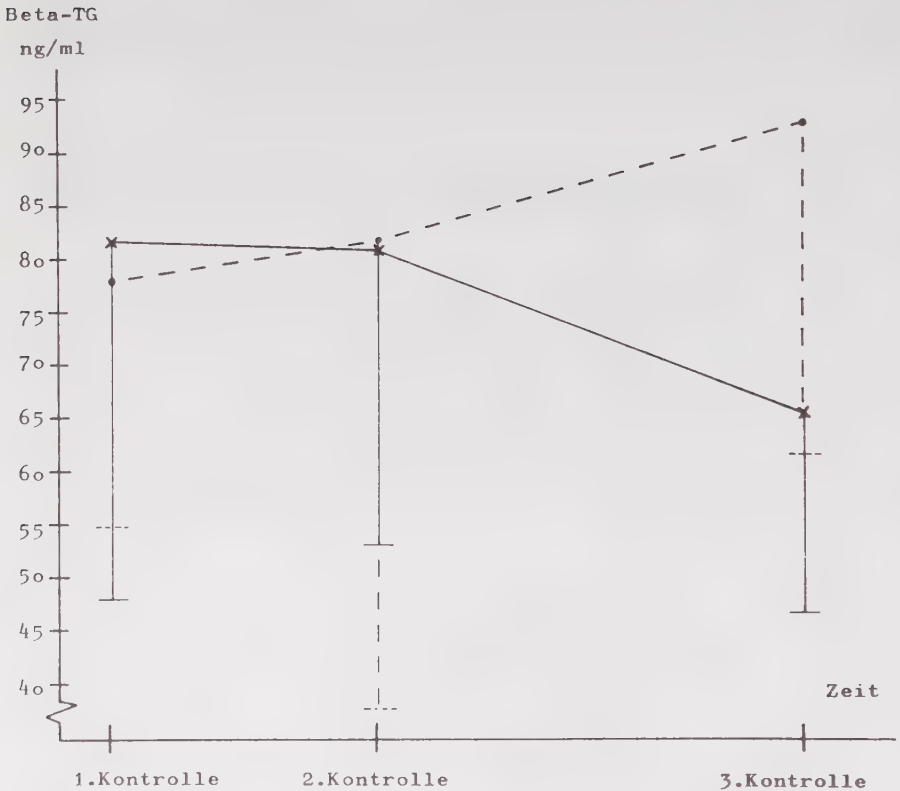
	n	$\bar{x}$ (ng/ml)	Bereich (ng/ml)	s (ng/ml)	
Beta-TG	1.Kontrolle	29	81,6	38,2 -169,4	33,6
	2.Kontrolle	16	80,7	37,6 -132,6	27,7
	3.Kontrolle	20	65,1	38,0 -107,9	18,3
PF 4	1.Kontrolle	27	21,1	4,5 -71,85	15,8
	2.Kontrolle	15	19,3	4,7 -60,45	14,4
	3.Kontrolle	20	12,7	4,0 -28,95	6,8

Tab. 5: Plättchenfaktoren bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die verstarben

		n	$\bar{x}$ (ng/ml)	Bereich (ng/ml)	s (ng/ml)
Beta-TG	1.Kontrolle	10	77,9	37,35-115,5	26,7
	2.Kontrolle	7	81,2	48,2 -173,7	43,4
	3.Kontrolle	10	92,7	47,95-145,5	31,0
PF 4	1.Kontrolle	10	20,8	6,85-55,3	14,0
	2.Kontrolle	6	19,7	12,35-30,15	6,8
	3.Kontrolle	9	27,8	11,8 -44,45	11,7

Zu Beginn der Therapie bei der 1. Kontrolle waren die Beta-Thromboglobulin- ebenso wie die Plättchenfaktor 4-Plasmakonzentrationen bei den Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz im Vergleich zur Kontrollgruppe nach dem Wilcoxon-Test signifikant erhöht (jeweils $p < 0,001$). Wie Abbildung 5 für Beta-Thromboglobulin dokumentiert, lagen 80 Prozent der Patientenwerte über denen der Kontrollgruppe, während bei Plättchenfaktor 4 dieser Anteil 56 Prozent ausmachte (s. Abb. 11). Der arithmetische Mittelwert betrug bei den 39 Patienten insgesamt für Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4 80,6 ng/ml bzw. 21 ng/ml und war damit bei beiden Thrombozytenmarkern mehr als doppelt so hoch wie bei der Kontroll-

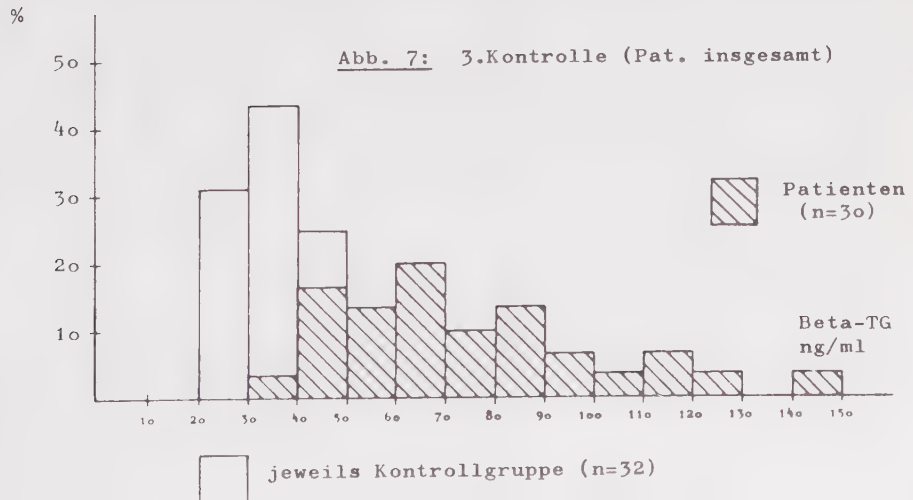
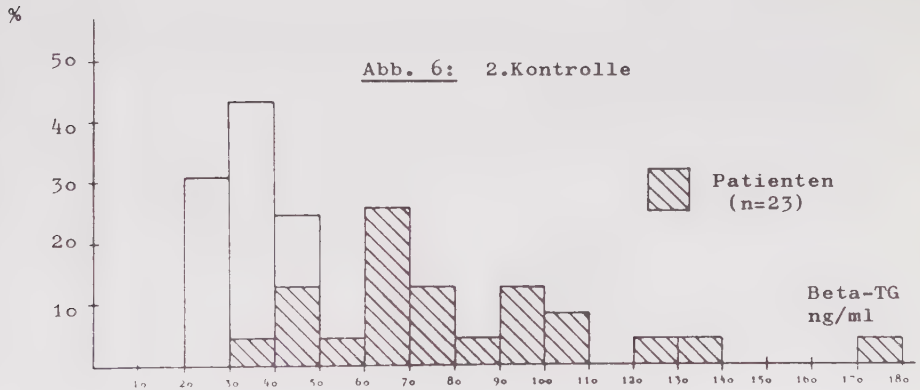
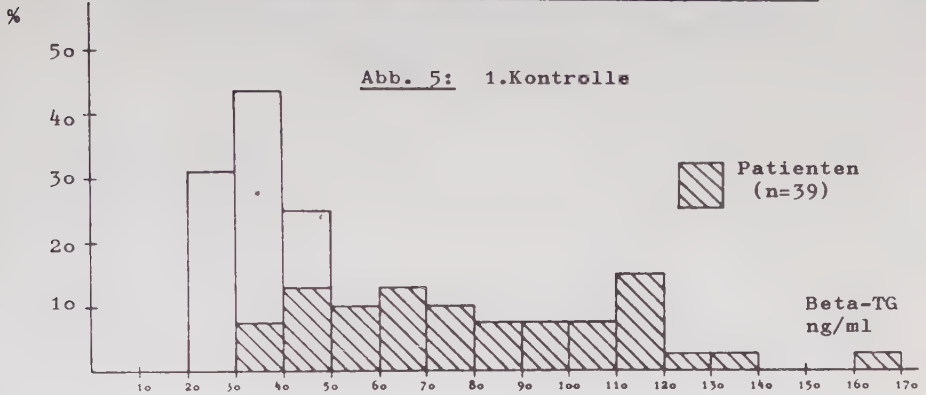
Abb. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen von Beta-TG
im Vergleich bei Patienten mit Herzinsuffizienz,
die verstarben und mit klin. Besserung



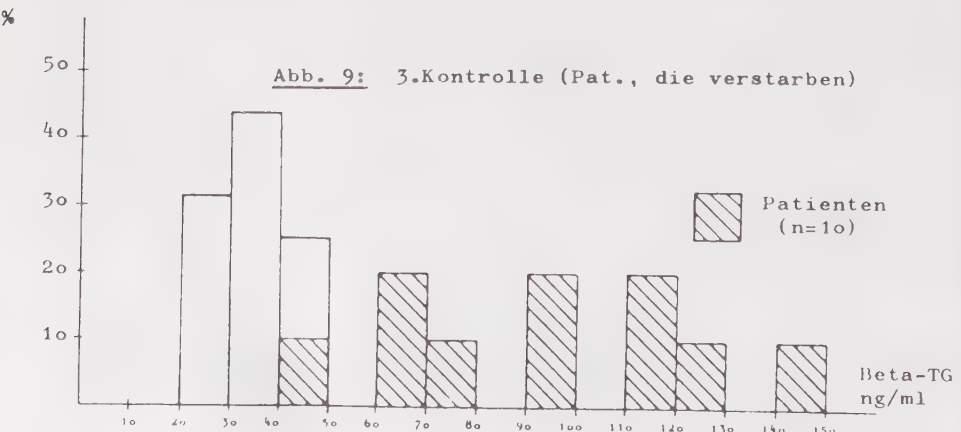
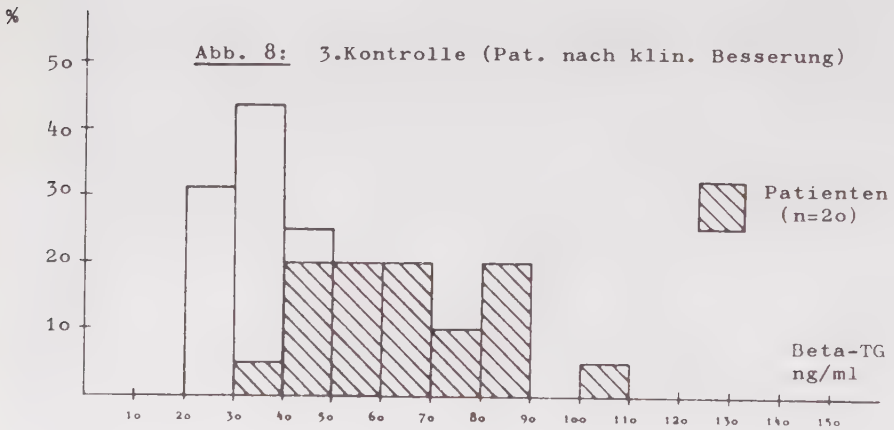
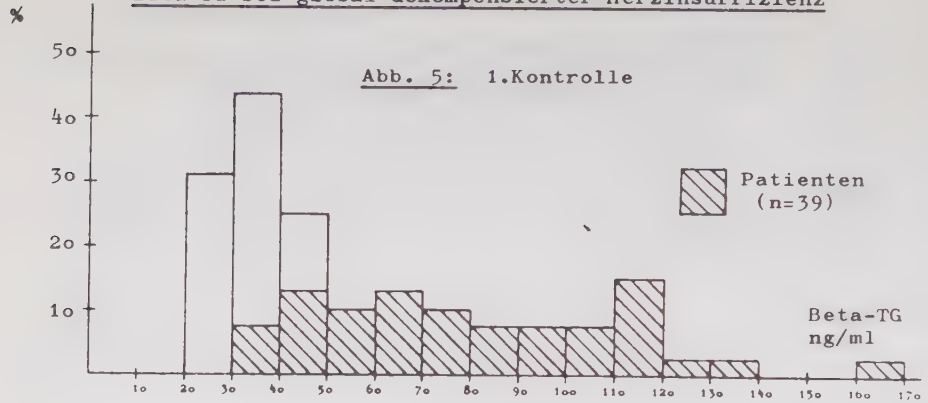
Patienten, die verstarben - - - - -

Patienten mit klin. Besserung —————

Beta-TG bei global dekompensierter Herzinsuffizienz

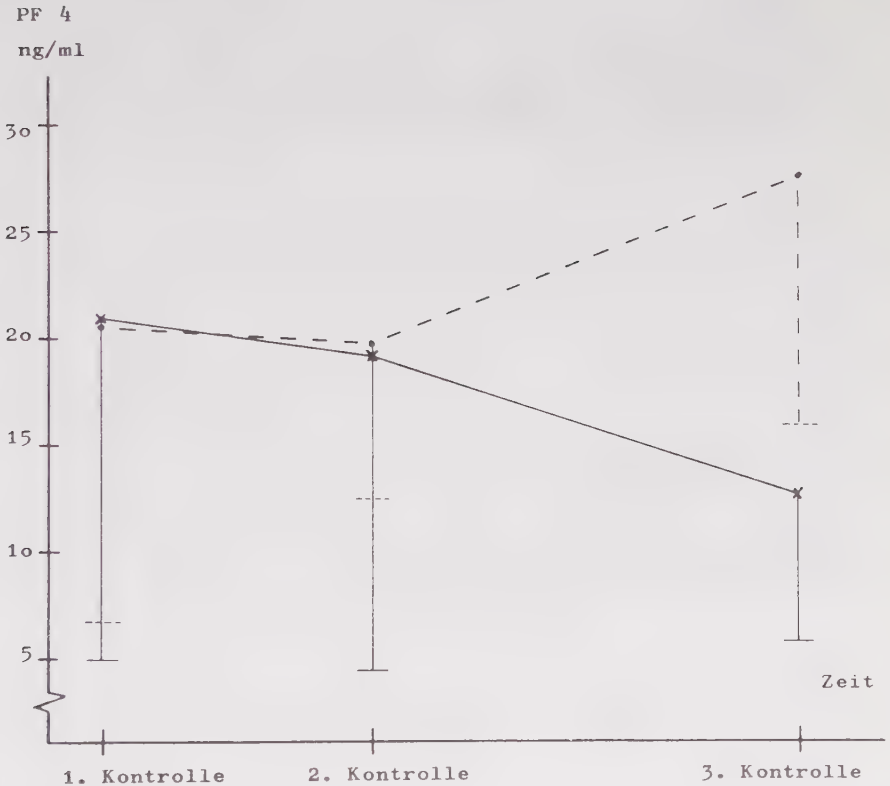


Beta-TG bei global dekompensierter Herzinsuffizienz



[White Box] jeweils Kontrollgruppe (n=32)

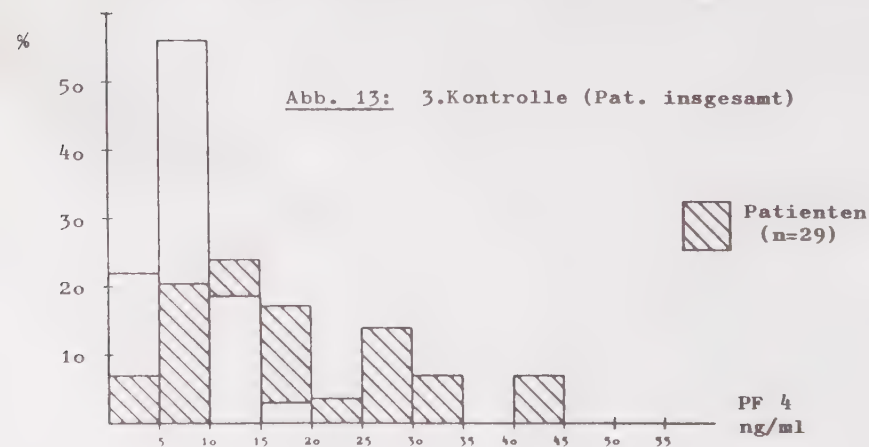
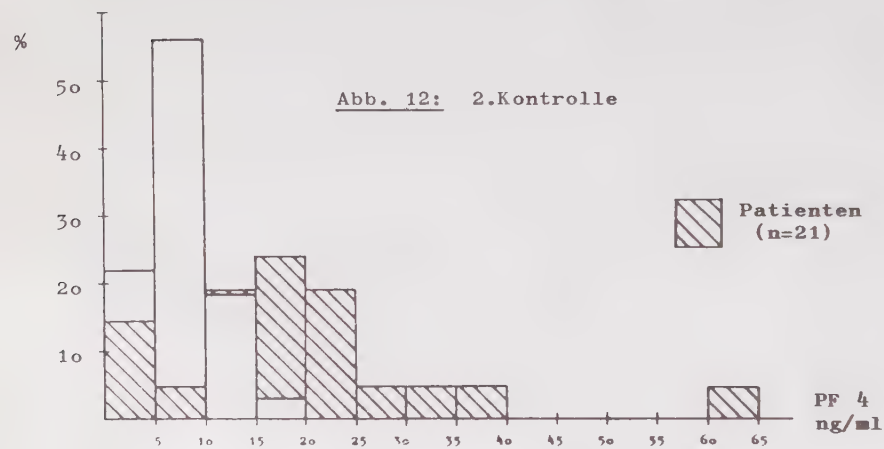
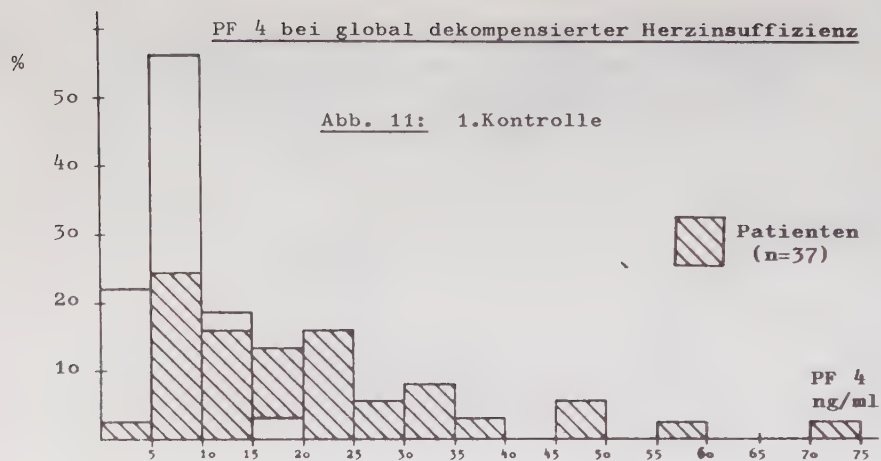
Abb. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen von PF 4
im Vergleich bei Patienten mit Herzinsuffizienz,
die verstarben und mit klin. Besserung



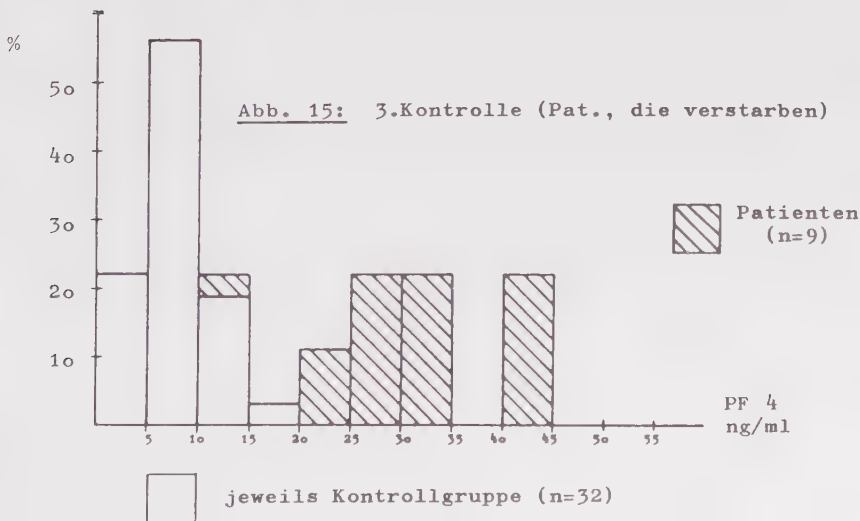
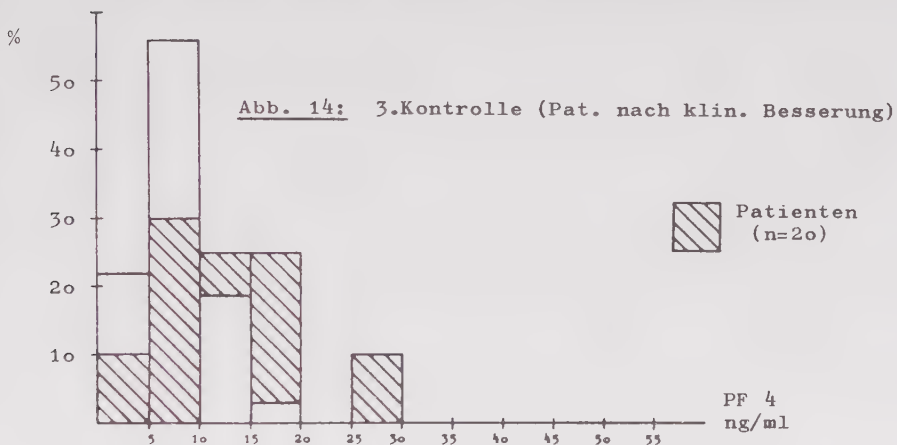
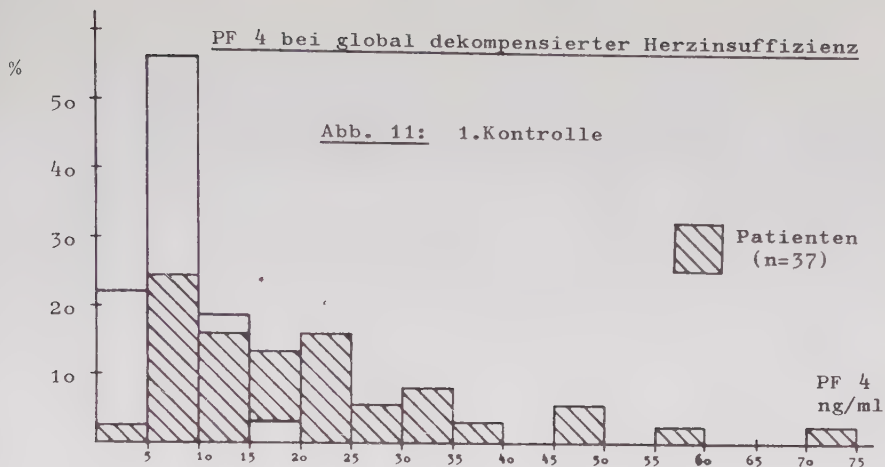
Patienten, die verstarben - - - - -

Patienten mit klin. Besserung —————

PF 4 bei global dekompenzierter Herzinsuffizienz



jeweils Kontrollgruppe (n=32)



gruppe. Die Plasmakonzentrationen der beiden Plättchenfaktoren waren dabei unabhängig vom Ausgang der Erkrankung: Wenn man die 39 Kranken aufteilt in eine 29 Patienten umfassende Gruppe, die die Klinik nach deutlicher klinischer Besserung verlassen konnte und in eine zweite Gruppe von 10 Erkrankten, die während des stationären Aufenthaltes verstarben, so stimmen die Mittelwerte mit 81,6 ng/ml und 77,9 ng/ml für Beta-Thromboglobulin bzw. 21,1 ng/ml und 20,8 ng/ml für Plättchenfaktor 4 in etwa überein (s. Tab. 4 bzw. 5 und Abb. 4 bzw. 10). Der jeweils geringfügig niedrigere Durchschnittswert ergab sich hierbei sogar für die Patienten, die später verstarben.

Während der Therapie bei der 2. Kontrolle waren die Plasmakonzentrationen der beiden Plättchenfaktoren unverändert hoch. Plättchenfaktor 4 war in wiederum 56 Prozent und Beta-Thromboglobulin in 83 Prozent aller Fälle gegenüber den gesunden Personen angehoben (s. Abb. 6 bzw. Abb. 12). Die Mittelwerte beider Thrombozytenfaktoren waren gegenüber der 1. Kontrolle kaum verändert und auch bei der 2. Kontrolle unabhängig vom Ausgang der Erkrankung. Patienten mit klinischer Besserung bei Entlassung hatten bei dieser 2. Bestimmung Durchschnittswerte für Beta-TG bzw. PF 4 von 80,7 ng/ml bzw. 19,3 ng/ml und glichen damit weitgehend den Werten mit 81,2 ng/ml bzw. 19,7 ng/ml bei den Kranken, die nach der 3. Kontrolle verstarben (s. Abb. 4 bzw. Abb. 10).

Bei der 3. Kontrolle ergab sich nach dem Wilcoxon-Test ein deutlicher Unterschied zwischen Patienten, die mit klinischer Besserung kurz danach aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten und jenen, die kurz nach dieser Bestimmung verstarben, sowohl bezüglich des Beta-Thromboglobulins als auch des Plättchenfaktors 4 (jeweils $p < 0,01$). Die Plasmakonzentrationen von beiden Plättchenfaktoren waren bei den Kranken, bei denen die Therapie zu einer weitgehenden Besserung geführt hatte, zwar noch signifikant gegenüber der Normalgruppe erhöht (Beta-TG: $p < 0,001$; PF 4: $p < 0,01$),

lagen aber im Vergleich zur 1. Kontrolle zu Beginn der Therapie für Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4 mit einem Durchschnittswert von 65,1 ng/ml bzw. 12,7 ng/ml erheblich niedriger (s. Abb. 4 bzw. Abb. 10). Der Wilcoxon-Test für gepaarte Beobachtungen ergab hier bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 eine signifikante Abnahme von der 1. zur 3. Kontrolle bezüglich beider Plättchenfaktoren. Die Häufigkeitsverteilungen der Patientenwerte beider Faktoren in der 3. Kontrolle (s. Abb. 8 für Beta-TG bzw. Abb. 14 für PF 4) zeigten im Vergleich zur 1. Kontrolle (s. Abb. 5 bzw. Abb. 11) eine Linksverlagerung der Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 zu niedrigeren Werten im Sinne dieser Abnahme, obwohl noch immer 75 Prozent der Beta-Thromboglobulin- und 30 Prozent der Plättchenfaktor 4-Werte größer als die höchsten Plasmakonzentrationen der gesunden Kontrollpersonen waren.

Anders verhielten sich die Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4) mit einem arithmetischen Mittelwert von 92,7 ng/ml und 27,8 ng/ml bei den 10 Kranken, die kurz nach dieser dritten Verlaufsbestimmung verstarben. Die Werte waren gegenüber denen zu Beginn und während der Therapie erhöht (s. Abb. 4 bzw. Abb. 10), wobei diese Aussage allerdings wegen der geringen Zahl von Beobachtungen etwas eingeschränkt werden muß und statistisch nicht abgesichert werden konnte. 90 Prozent hatten hier bezüglich des Beta-Thromboglobulins und 78 Prozent in Hinsicht auf Plättchenfaktor 4 höhere Plasmakonzentrationen als das Normalkollektiv. Im Vergleich zur 1. Kontrolle (s. Abb. 9 bzw. Abb. 15; vgl. Abb. 5 bzw. Abb. 11) war die Häufigkeitsverteilung dieser Patientenwerte bei der 3. Bestimmung beider Plättchenfaktoren etwas nach rechts zu höheren Konzentrationen hin verlagert.

3.3 Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 bei Patienten mit Leberzirrhose im Verlauf der Therapie

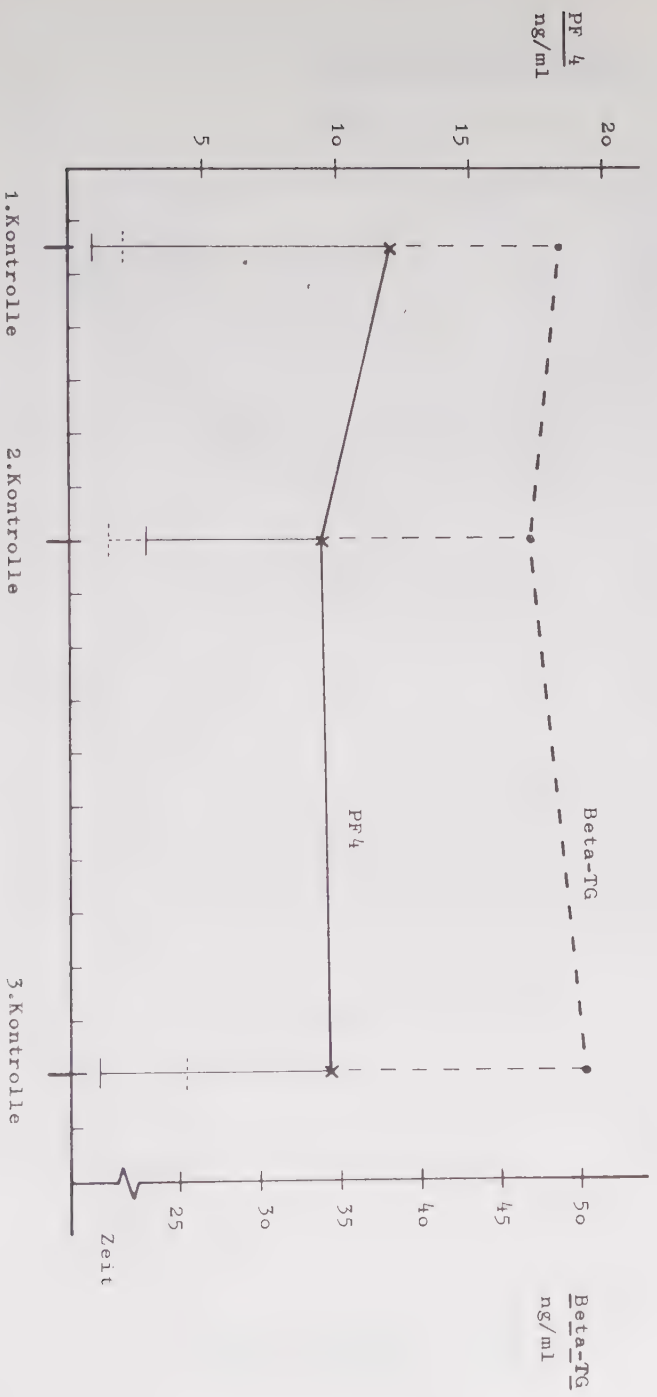
Es wurden insgesamt 70 Blutproben bei den 26 an Leberzirrhose Erkrankten zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4) gewonnen. Die Extremwerte waren für Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4 11,05 ng/ml und 121,9 ng/ml bzw. 2,2 ng/ml und 44,2 ng/ml. Die Konzentrationen beider Thrombozytenfaktoren lagen im Vergleich zu denen bei global dekompensierter Herzinsuffizienz niedriger und sogar vereinzelt unter denen des Normalkollektivs. Beta-Thromboglobulin war in insgesamt 36 Prozent aller Messungen über 52 ng/ml erhöht; Plättchenfaktor 4 in 33 Prozent aller Fälle über 10,4 ng/ml. Eine deutliche Abhängigkeit der Werte von Geschlecht oder Alter war bei den Patienten mit Leberzirrhose ebensowenig wie bei herzinsuffizienten Kranken zu beobachten.

Die folgende Tabelle (Tab. 6) zeigt das arithmetische Mittel $\bar{x}$, den Bereich bzw. die Spannweite und die Standardabweichung s von n Bestimmungen der Plasmakonzentrationen der Plättchenfaktoren bei Patienten mit Leberzirrhose in den drei Kontrollen.

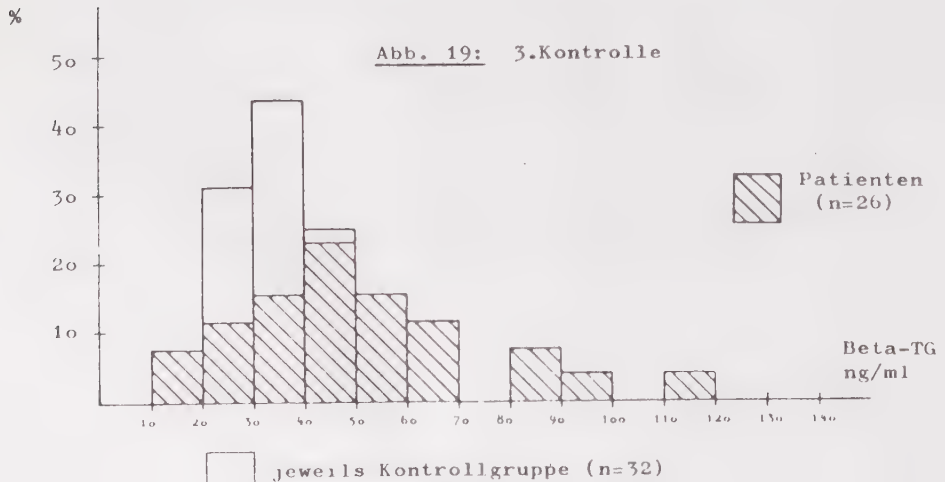
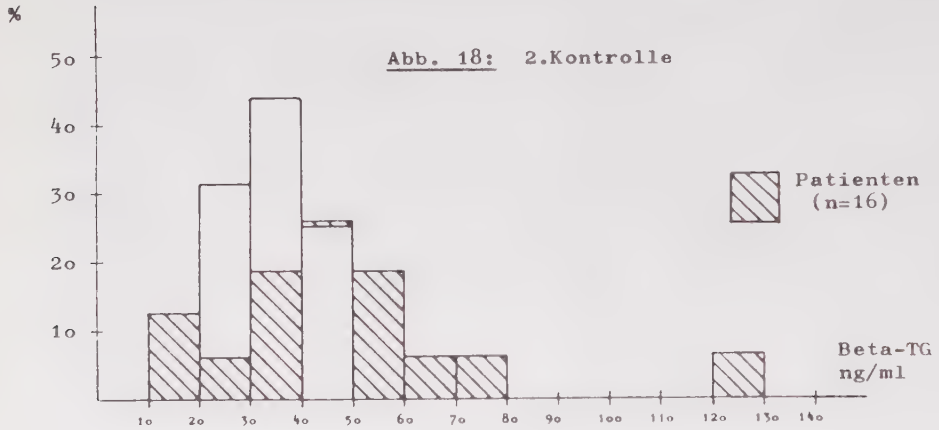
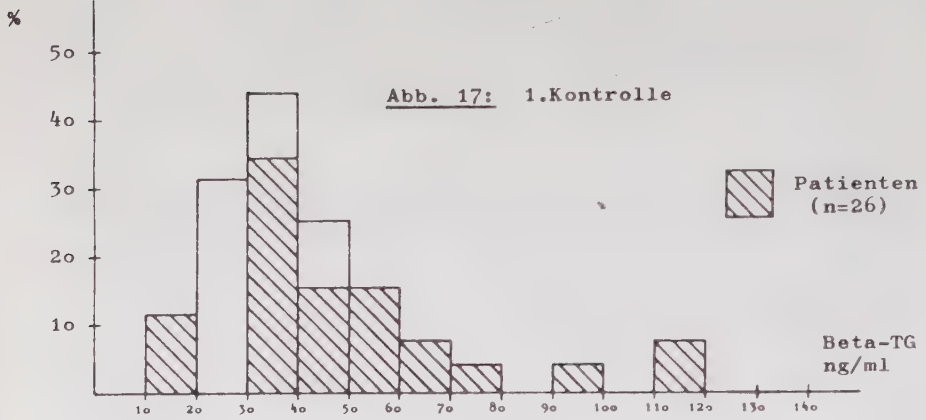
Tab. 6: Plättchenfaktoren bei Patienten mit Leberzirrhose

	n	$\bar{x}$ (ng/ml)	Bereich (ng/ml)	s (ng/ml)	
Beta-TG	1.Kontrolle	26	49,0	11,05-118,7	27,4
	2.Kontrolle	16	47,0	11,6 -121,9	26,3
	3.Kontrolle	26	50,3	14,15-116,1	24,8
PF 4	1.Kontrolle	26	12,0	2,2 -44,2	11,4
	2.Kontrolle	16	9,3	2,2 -25,6	6,7
	3.Kontrolle	26	9,6	2,25-30,5	8,6

Abb. 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentrationen von Beta-TG und PF₄ im Verlauf der stationären Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose



Beta-TG bei Leberzirrhose



PF 4 bei Leberzirrhose

Abb. 20: 1.Kontrolle

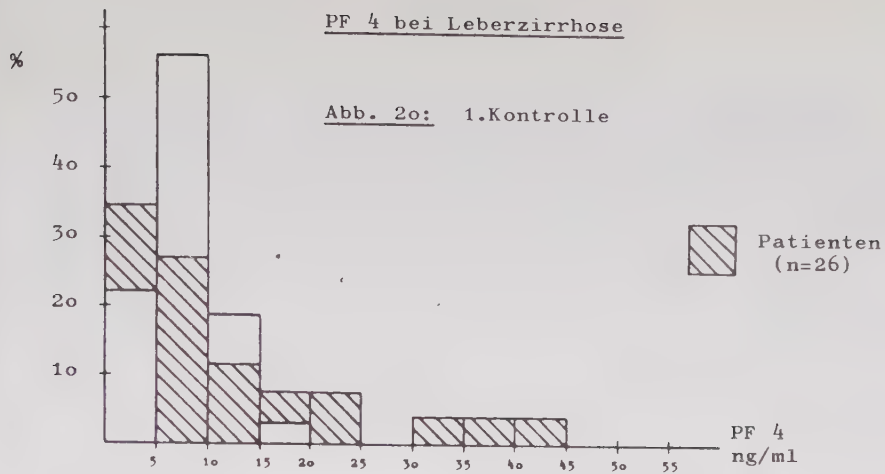


Abb. 21: 2.Kontrolle

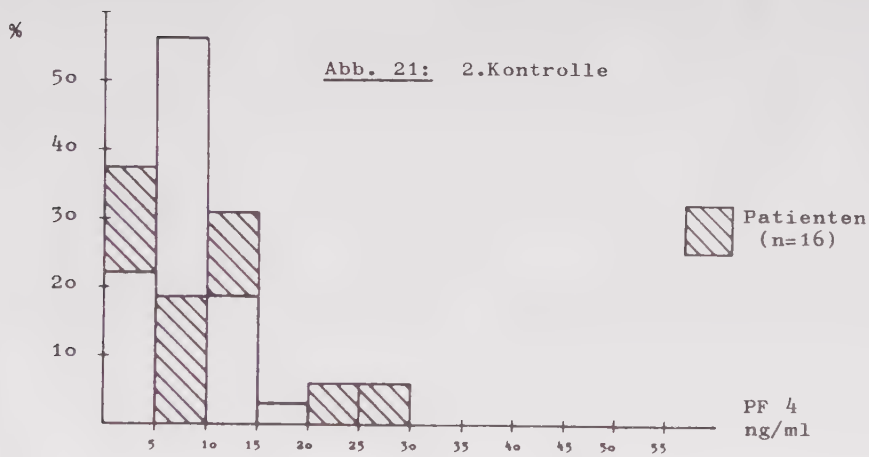
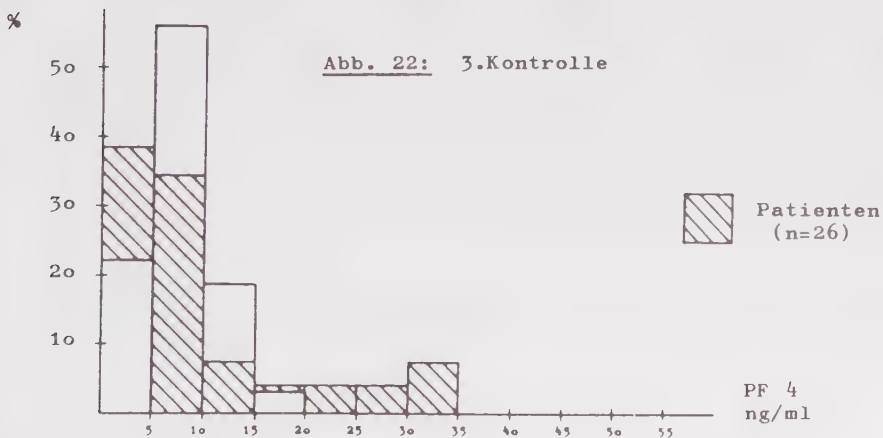


Abb. 22: 3.Kontrolle



jeweils Kontrollgruppe (n=32)

Zu Beginn der Therapie bei der 1. Kontrolle lagen hinsichtlich der Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) 38 Prozent der Patienten mit Leberzirrhose und bezüglich Plättchenfaktor 4 (PF 4) 23 Prozent über den Werten der gesunden Kontrollgruppe (s. Abb. 17 bzw. Abb. 20). Beta-Thromboglobulin nahm bei den Patienten bei dieser Kontrollbestimmung einen Durchschnittswert von 49 ng/ml ein, für Plättchenfaktor 4 ergab sich ein arithmetisches Mittel von 12 ng/ml. Der Wilcoxon-Test für unabhängige Beobachtungen zeigte eine signifikante Erhöhung der Beta-Thromboglobulin-Werte bei den Patienten gegenüber den Plasmakonzentrationen der gesunden Probanden auf ($p < 0,01$). Für die Plättchenfaktor 4-Werte ließ sich dies nicht feststellen. Die vier Kranken, die später verstarben, hatten in Bezug auf beide Faktoren Plasmakonzentrationen, die sich von den Werten der anderen Patienten nicht unterschieden.

Die 2. Kontrollbestimmung während der Therapie zeigte weitgehend unveränderte Ergebnisse. Der Durchschnittswert von Beta-Thromboglobulin lag bei 47 ng/ml, der von Plättchenfaktor 4 bei 9,3 ng/ml. Die Abbildung 18 stellt die Häufigkeitsverteilung der Beta-Thromboglobulin-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose während der Therapie dar und ist im Vergleich zur 1. Kontrolle kaum verändert; mit 37,5 Prozent ergab sich wieder etwa der gleiche Prozentsatz von Patienten, deren Plasmakonzentrationen an Beta-Thromboglobulin über dem höchsten Wert der gesunden Kontrollpersonen lagen. Die Plasmaspiegel von Plättchenfaktor 4 waren gegenüber denen zu Beginn der Therapie etwas niedriger, so daß sich die Häufigkeitsverteilung der Patientenwerte geringfügig nach links zu kleineren Werten verschob (s. Abb. 21; vgl. Abb. 20). Nur 13 Prozent der Kranken hatten im Vergleich zum Kontrollkollektiv erhöhte Plasmakonzentrationen an Plättchenfaktor 4.

Die 3. Kontrolle ergab ähnliche Konzentrationen wie die erste und zweite. 42 Prozent der Beta-Thromboglobulin- und 15 Prozent

der Plättchenfaktor 4-Werte waren größer als die der Kontrollgruppe. Die Häufigkeitsverteilungen der Plasmakonzentrationen an beiden Plättchenfaktoren waren gegenüber der 1. Kontrolle zu Beginn der Therapie oder der 2. Kontrolle kaum verändert (s. Abb. 19 bzw. Abb. 22; vgl. Abb. 17 bzw. 20 und Abb. 18 bzw. 21). Ebenfalls blieb die Höhe der arithmetischen Mittelwerte der Faktoren im Verlauf der Therapie annähernd gleich und nahm in der 3. Kontrolle Werte von 50,3 ng/ml für Beta-Thromboglobulin und 9,6 ng/ml für Plättchenfaktor 4 ein. Wie die Abb. 16 zeigt, verändern sich die Durchschnittswerte der Thrombozytenfaktoren im Verlauf der Therapie nicht wesentlich. Der Wilcoxon-Test belegte, daß die Beta-Thromboglobulin-Konzentrationen auch in der dritten Bestimmung kurz vor der Entlassung im Vergleich zur Normalgruppe deutlich erhöht waren ($p < 0,01$), aber wiederum ließ sich dies nicht hinsichtlich des Plättchenfaktors 4 bestätigen. Die vier Patienten, die kurz nach dieser 3. Kontrollbestimmung verstarben, fielen bezüglich der Höhe ihrer Plasmakonzentrationen an den beiden Plättchenfaktoren gegenüber den anderen Patienten, die aus stationärer Behandlung entlassen werden konnten, nicht auf.

Bei der Betrachtung der Plasmakonzentrationen beider Thrombozytenfaktoren in allen 70 Messungen insgesamt ergab sich jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen Patienten mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie unter 100000 pro Mikroliter und Kranken mit höheren Plättchenzahlen. Die Konzentrationen waren bei den 17 Bestimmungen mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie sowohl bezüglich des Beta-Thromboglobulins als auch des Plättchenfaktors 4 im Vergleich signifikant niedriger (jeweils $p < 0,001$). Teilweise lagen die Plasmakonzentrationen beider Faktoren bei diesen Kranken sogar unter den Werten des Kontrollkollektivs (s. Abb. 17, 18, 19 und Abb. 20, 21, 22), während bei den anderen Patienten mit höheren Thrombozytenzahlen als 100000 pro Mikroliter die Konzentrationen zu einem grossen Teil gegenüber denen der gesunden Probanden erhöht waren.

Die an Leberzirrhose Erkrankten hatten in insgesamt 24 Prozent aller 70 Messungen Thrombozytenzahlen unter 100000 pro Mikroliter.

Davon wurden 53 Prozent bezüglich des Beta-Thromboglobulins bzw. 12 Prozent hinsichtlich des Plättchenfaktors 4 unter dem niedrigsten Wert der Kontrollgruppe und PF 4 sehr häufig nur geringfügig darüber bestimmt. Alle Plasmakonzentrationen, die unter dem niedrigsten Wert des Kontrollkollektivs lagen, wurden - bis auf eine Ausnahme - bei den Patienten mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie ermittelt. Hier war auch der Anteil pathologisch über 52 ng/ml bzw. 10,4 ng/ml erhöhter Konzentrationen mit 17 bzw. 12 Prozent in Bezug auf Beta-TG und PF 4 sehr viel niedriger als bei den Patienten mit einer Thrombozytenzahl, die größer als 100000 pro Mikroliter war. Diese hatten einen Anteil pathologisch erhöhter Werte von 42 Prozent bei Beta-TG und von 40 Prozent bei PF 4.

Während sich im Vergleich zu den gesunden Probanden die Werte der Patienten mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie nach dem Wilcoxon-Test für Beta-Thromboglobulin nicht deutlich unterschieden, obwohl 53 Prozent aller Messungen niedriger lagen, waren sie bezüglich des Plättchenfaktors 4 signifikant niedriger ($p < 0,01$). Patienten mit Leberzirrhose und Plättchenzahlen über 100000 pro Mikroliter hatten dagegen gegenüber der Kontrollgruppe für Beta-TG deutlich erhöhte Konzentrationen ($p < 0,001$), für PF 4 ergab sich keine signifikante Erhöhung.

3.4 Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4

Sowohl bei den an global dekompensierter Herzinsuffizienz Erkrankten als auch bei den Patienten mit Leberzirrhose ergab sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Beta-Thromboglobulin und der des Plättchenfaktors 4. Für die herzinsuffizienten Patienten wurde ein bedeutsamer Spearmanscher Korrelationskoeffizient r von + 0,64 gefunden ($p < 0,001$). Die Werte der beiden Plättchenfaktoren korrelierten bei den Kranken, die an einer Leberzirrhose litten, mit $r = + 0,77$ ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). Unter Berücksichtigung aller Patientenwerte beider Krankheitsgruppen ergab sich bei insgesamt 169 Messungen mit $r = + 0,72$ als Maß

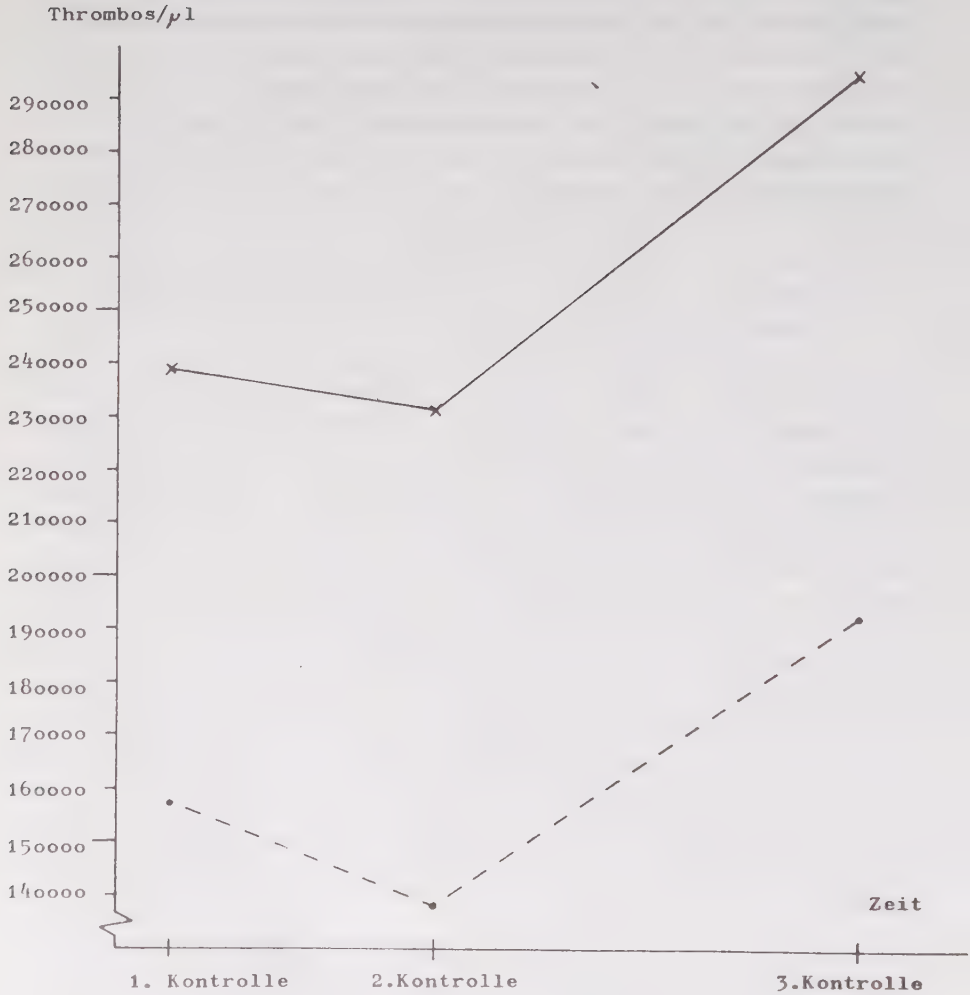
für die Größe des Zusammenhanges der Plasmakonzentrationen beider Thrombozytenmarker ein hohes Signifikanzniveau ($p < 0,001$). Diese enge Beziehung wird auch deutlich, wenn man den weitgehend parallelen Verlauf der Durchschnittswerte beider Faktoren während der Therapie bei den beiden Erkrankungen verfolgt (vgl. Abb. 4 und Abb. 10; s. Abb. 16). Interessant ist es jedoch, daß bei den an Leberzirrhose erkrankten Patienten in der 1. und 3. Kontrolle die Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht waren ($p < 0,01$), während dies bezüglich des Plättchenfaktors 4 nicht zutraf.

3.5 Zusammenhang zwischen den Thrombozytenzahlen und den Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4

81 Prozent der Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz hatten bei der 3. Kontrolle nach deutlicher klinischer Besserung im Vergleich zur 1. Kontrolle erhöhte Thrombozytenzahlen pro Mikroliter (s. Abb. 23). Obwohl dabei gleichzeitig im Verlauf der Therapie die Konzentrationen der beiden Plättchenfaktoren im Blutplasma bis zur 3. Kontrolle kurz vor Klinikentlassung deutlich abfielen und damit eine gegensinnige Beziehung möglich war, konnte kein Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4 und der Zahl der Thrombozyten pro Mikroliter festgestellt werden ($r = + 0,08$ bzw. $r = + 0,09$). Bei den herzinsuffizienten Kranken, die während ihres Krankenhausaufenthaltes verstarben, unterschied sich der Mittelwert der Thrombozytenzahlen der 1. Kontrolle nicht von dem der anderen Patienten und blieb im Gegensatz zu diesen bei der 3. Kontrolle praktisch unverändert.

Die Patienten, die an einer Leberzirrhose erkrankt waren, unterschieden sich von denen mit einer global dekompensierten Herzinsuffizienz hinsichtlich der Thrombozytenzahlen durch deutlich

Abb. 23: Mittelwerte der Thrombozytenzahl
bei Patienten mit Leberzirrhose und Herzinsuffizienz



Patienten mit global dekomp. Herzinsuff. —————

Patienten mit Leberzirrhose - - - - -

niedrigere Werte (s. Abb. 23). Die Anzahl der Blutplättchen stieg vom Beginn der Therapie bis zur 3. Kontrolle kurz vor der Entlassung aus stationärer Behandlung bei 68 Prozent der Patienten mit Leberzirrhose an. Die Plasmakonzentrationen der beiden Thrombozytenmarker blieben dagegen während der Therapie weitgehend gleich hoch. Dennoch konnte ein gegenüber Null signifikanter Spearmanscher Korrelationskoeffizient r von $+0,43$ bezüglich des Zusammenhanges zwischen Beta-Thromboglobulin und der Thrombozytenzahl pro Mikroliter festgestellt werden ($p < 0,001$), während die Plasmakonzentration von Plättchenfaktor 4 mit der Plättchenzahl mit $r = +0,29$ korrelierte ($p < 0,05$).

3.6 Zusammenhang zwischen den Parametern der Thrombozytenaggregation nach Breddin und den Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4

Der Thrombozytenaggregationstest nach Breddin fiel bei den Kranken mit global dekompensierter Herzinsuffizienz in 54 und bei an Leberzirrhose erkrankten Patienten in 11 Prozent der Messungen pathologisch aus. Dabei lagen fast immer der Winkel Alpha 2 und die Reaktionszeit T_r deutlich über bzw. unter ihrem normalen Grenzwert, während der Quotient aus Alpha 2 und T_r nicht so häufig und der Winkel Alpha 1 nur vereinzelt pathologisch verändert waren. Eine wesentliche Veränderung der Prozentsätze pathologischer Aggregationstests war im Verlauf der Therapie bei keiner der beiden Krankengruppen zu beobachten.

Beim Vergleich der Ergebnisse des Thrombozytenaggregationstestes und der Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 wurden Konzentrationen, die bei Beta-TG einen oberen Grenzwert von 52 ng/ml und bei PF 4 von 10,4 ng/ml überschritten, als pathologisch angesehen. Die Tabelle 7 zeigt für die Patienten mit Herzinsuffizienz in 52 Prozent der Fälle identische Ergebnisse

für den Thrombozytenaggregationstest und Beta-Thromboglobulin, während dieser Prozentsatz bezüglich des Plättchenfaktors 4 53 Prozent beträgt (s. Tab. 8). Bei den Patienten mit Leberzirrhose ergab sich eine Übereinstimmung des Aggregationstestes mit Beta-TG in 61 Prozent (s. Tab. 9) und mit PF 4 in 70 Prozent der Fälle (s. Tab. 10). Der Chiquadrat-Unabhängigkeitstest konnte aufgrund der geringen Zahl von Beobachtungen bei isolierter Betrachtung der herzinsuffizienten Patienten und der Kranken mit Leberzirrhose keine Abhängigkeit der Konzentrationen beider Thrombozytenfaktoren vom Resultat des Plättchenaggregationstestes beweisen. Nach der Zusammenfassung beider Patientengruppen ergab der Chiquadrat-Unabhängigkeitstest sowohl hinsichtlich des Beta-TG ($p < 0,0225$) als auch des PF 4 ($p < 0,01$) eine Abhängigkeit vom Ergebnis des Thrombozytenaggregationstestes.

Da die vier Parameter des Thrombozytenaggregationstestes und die Plasmakonzentrationen der Plättchenfaktoren quantitative Merkmale darstellen, wurde der Spearmansche Korrelationskoeffizient r als Maß für den Zusammenhang der vier Meßgrößen des Plättchenaggregationstestes und der Konzentrationen an Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4 berechnet. Hierbei wurden jedoch nur Werte bei pathologischem Ausfall des Thrombozytenaggregationstestes berücksichtigt. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen den beiden Thrombozytenfaktoren und dem Winkel Alpha 1 oder dem Quotienten aus Alpha 2 : Tr. Signifikant positiv gegenüber Null korrelierte der Winkel Alpha 2 mit Beta-Thromboglobulin ($r = + 0,3$; $p < 0,05$) bzw. mit Plättchenfaktor 4 ($r = + 0,31$; $p < 0,05$). Ein signifikanter Korrelationskoeffizient r ergab sich ebenfalls mit $-0,27$ (für Beta-TG) bzw. $-0,37$ (für PF 4) für den Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit Tr und Beta-Thromboglobulin ($p < 0,05$) bzw. Plättchenfaktor 4 ($p < 0,01$).

Beta-TG und PF 4 im Vergleich zum Ergebnis des Thrombo-
zytenaggregationstests nach Breddin

bei Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz

Tab. 7: Ergebnisse von Beta-TG und Thrombozytenaggregationstest

	Beta-TG ≥ 52 path.	Beta-TG < 52 normal	insgesamt
Path. Thromb.-Agg.	36	10	46
Normale Thromb.-Agg.	31	9	40
insgesamt	67	19	86

Tab. 8: Ergebnisse von PF 4 und Thrombozytenaggregationstest

	PF4 $> 10,4$ path.	PF4 $\leq 10,4$ normal	insgesamt
Path. Thromb.-Agg.	32	12	44
Normale Thromb.-Agg.	26	11	37
insgesamt	58	23	81

Beta-TG und PF₄ im Vergleich zum Ergebnis des Thrombo-
zytenaggregationstests nach Breddin

bei Patienten mit Leberzirrhose

Tab. 9: Ergebnisse von Beta-TG und Thrombozytenaggregationstest

	Beta-TG ≥ 52 path.	Beta-TG < 52 normal	insgesamt
Path. Thromb.-Agg.	2	5	7
Normale Thromb.-Agg.	20	37	57
insgesamt	22	42	64

Tab. 10: Ergebnisse von PF₄ und Thrombozytenaggregationstest

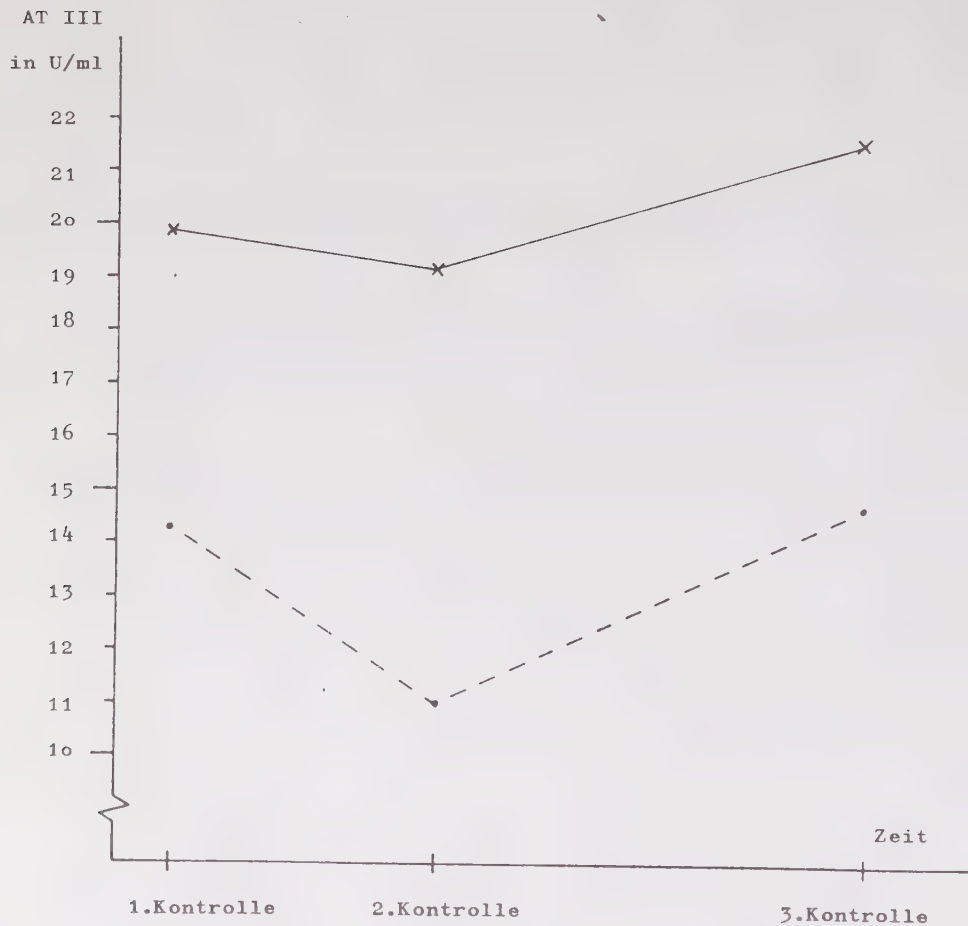
	PF ₄ $> 10,4$ path.	PF ₄ $\leq 10,4$ normal	insgesamt
Path. Thromb.-Agg.	3	4	7
Normale Thromb.-Agg.	15	42	57
insgesamt	18	46	64

3.7 Zusammenhang zwischen Beta-TG bzw. PF 4 und Antithrombin III, der partiellen Thromboplastinzeit, dem Quickwert, der Thrombinzeit, dem Hämoglobingehalt und der Leukozytenzahl

Die Antithrombin III-Aktivität (s. Abb. 24), die partielle Thromboplastinzeit (s. Abb. 25), der Quickwert (s. Abb. 26), die Thrombinzeit (s. Abb. 27) und die Hämoglobin-Konzentration (s. Abb. 28) im Plasma der an global dekompensierter Herzinsuffizienz erkrankten Patienten befanden sich im Normbereich und veränderten sich während der Therapie kaum. Die Leukozytenzahl pro Mikroliter (s. Abb. 29) war im Durchschnitt zu Beginn der Therapie eher etwas erhöht, sank aber im Verlauf der Therapie ab. Die Meßergebnisse dieser 6 genannten Untersuchungen zeigten bei herzinsuffizienten Kranken weder mit der Plasmakonzentration von Beta-Thromboglobulin noch mit der von Plättchenfaktor 4 einen Zusammenhang.

Die Patienten, die an einer Leberzirrhose litten, hatten im Vergleich zu denen mit einer global dekompensierten Herzinsuffizienz deutlich höhere bzw. niedrigere Werte hinsichtlich aller oben genannten 3 Meßgrößen der Blutgerinnung, der Antithrombin III-Aktivität und der Hämoglobin-Konzentration (s. Abb. 24, 25, 26, 27, 28). Diese Werte blieben während der Therapie weitgehend stabil und nur die gegenüber herzinsuffizienten Kranken ebenfalls verringerte Leukozytenzahl (s. Abb. 29) hatte bei der 3. Kontrolle einen etwas niedrigeren Durchschnittswert. Ein gegenüber Null signifikanter Zusammenhang ergab sich bei Patienten mit Leberzirrhose zwischen der Beta-Thromboglobulin-Plasmakonzentration und der Antithrombin III-Aktivität mit einem Korrelationskoeffizienten r von $+0,35$ ($p < 0,01$), nicht aber für Plättchenfaktor 4. Die anderen oben genannten Meßgrößen korrelierten nicht mit der Konzentration von Beta-Thromboglobulin oder Plättchenfaktor 4 im Plasma.

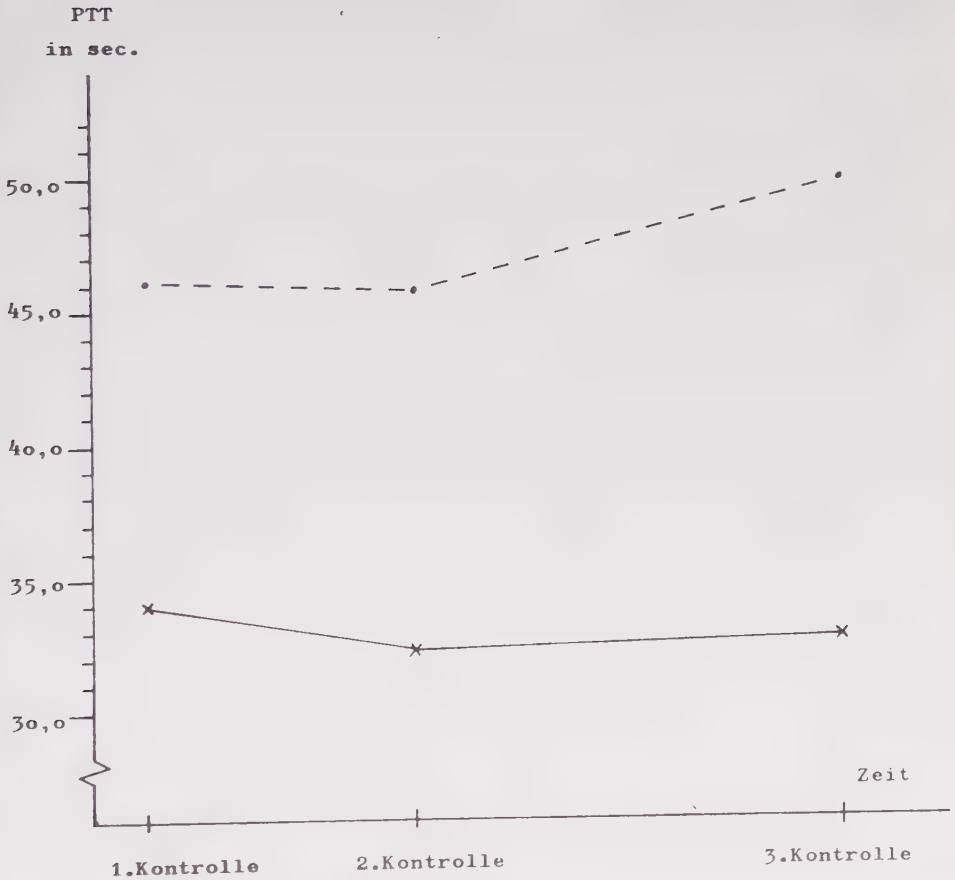
Abb. 24: Mittelwerte der Antithrombin III-Aktivität
bei Patienten mit Leberzirrhose und Herzinsuffizienz



Patienten mit global dekomp. Herzinsuff. —————

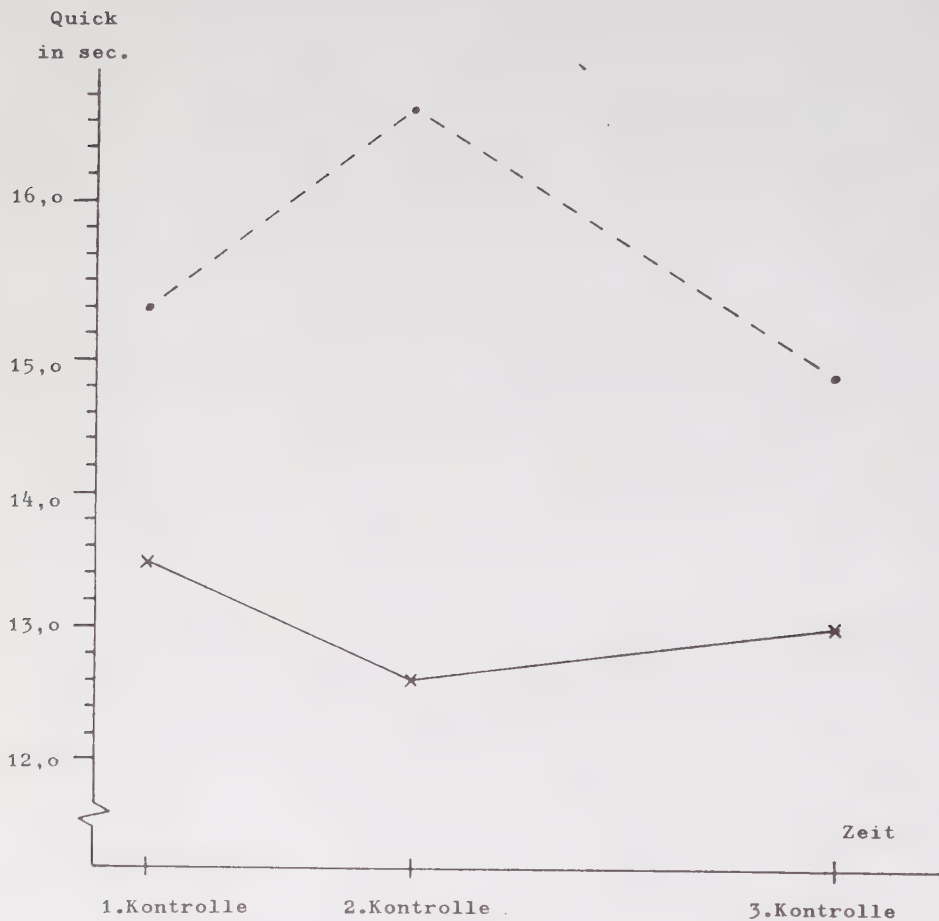
Patienten mit Leberzirrhose - - - - -

Abb. 25: Mittelwerte der partiellen Thromboplastinzeit PTT
bei Patienten mit Leberzirrhose und Herzinsuffizienz



Patienten mit global dekomp. Herzinsuff. —————
Patienten mit Leberzirrhose - - - - -

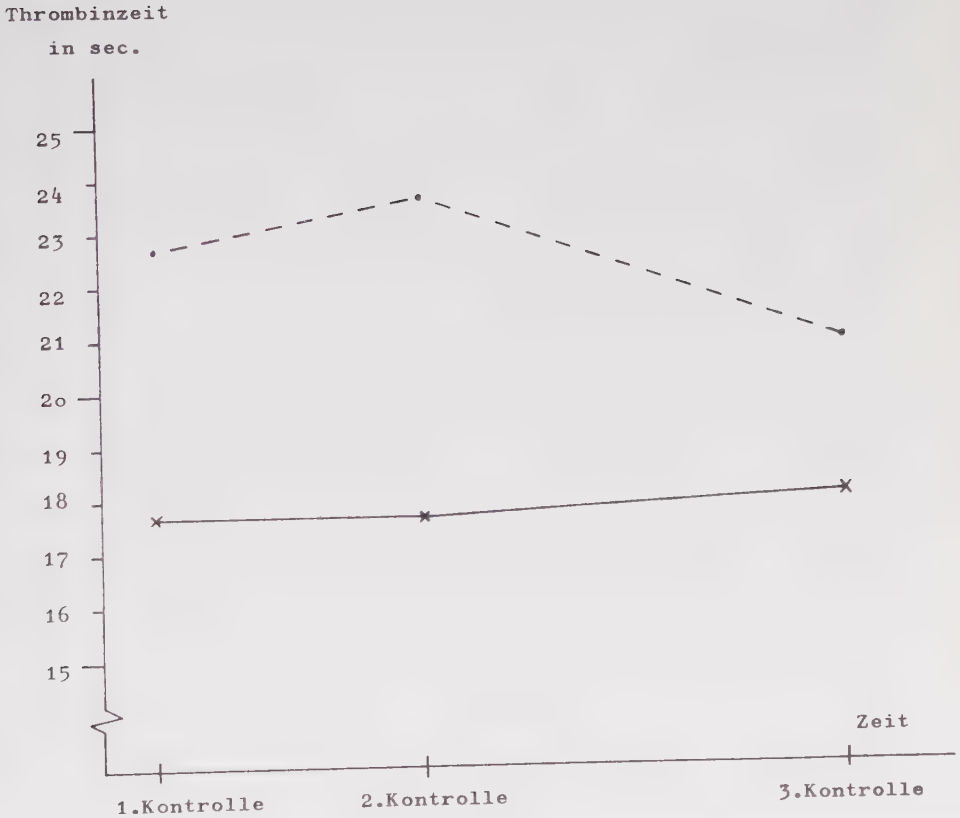
Abb. 26: Mittelwerte der Thromboplastinzeit (Quick)
bei Patienten mit Leberzirrhose und Herzinsuffizienz



Patienten mit global dekomp. Herzinsuff. —————

Patienten mit Leberzirrhose - - - - -

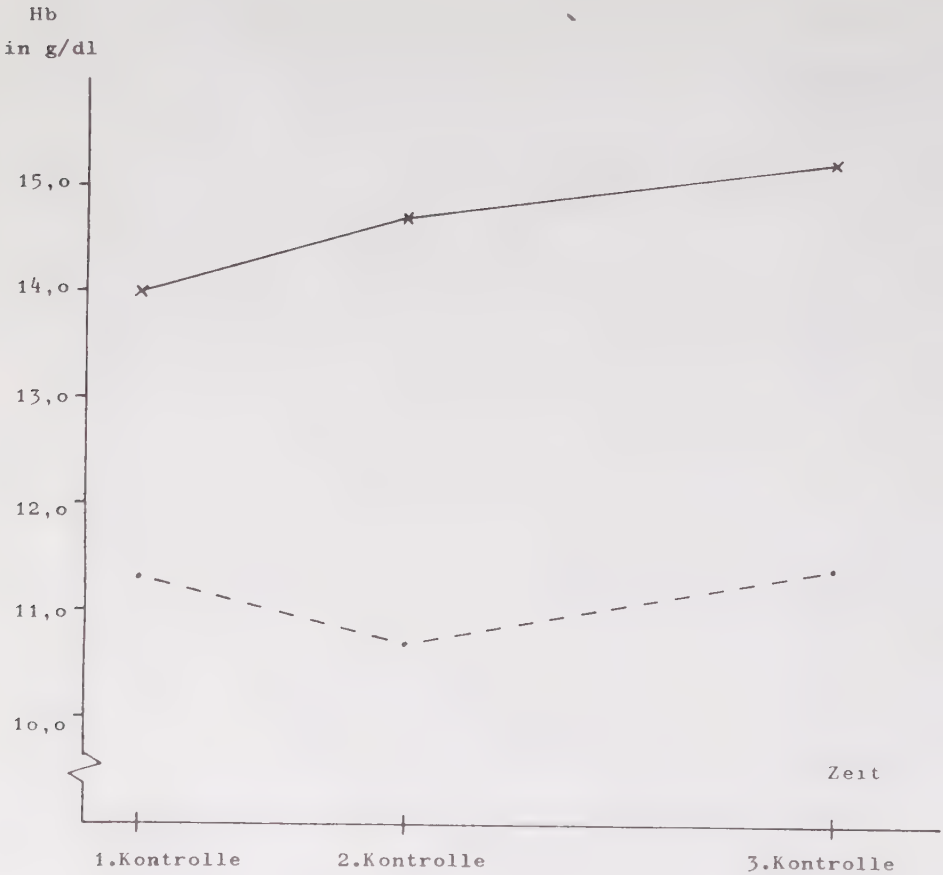
Abb. 27: Mittelwerte der Thrombinzeit
bei Patienten mit Leberzirrhose und Herzinsuffizienz



Patienten mit global dekomp. Herzinsuff. —————

Patienten mit Leberzirrhose - - - - -

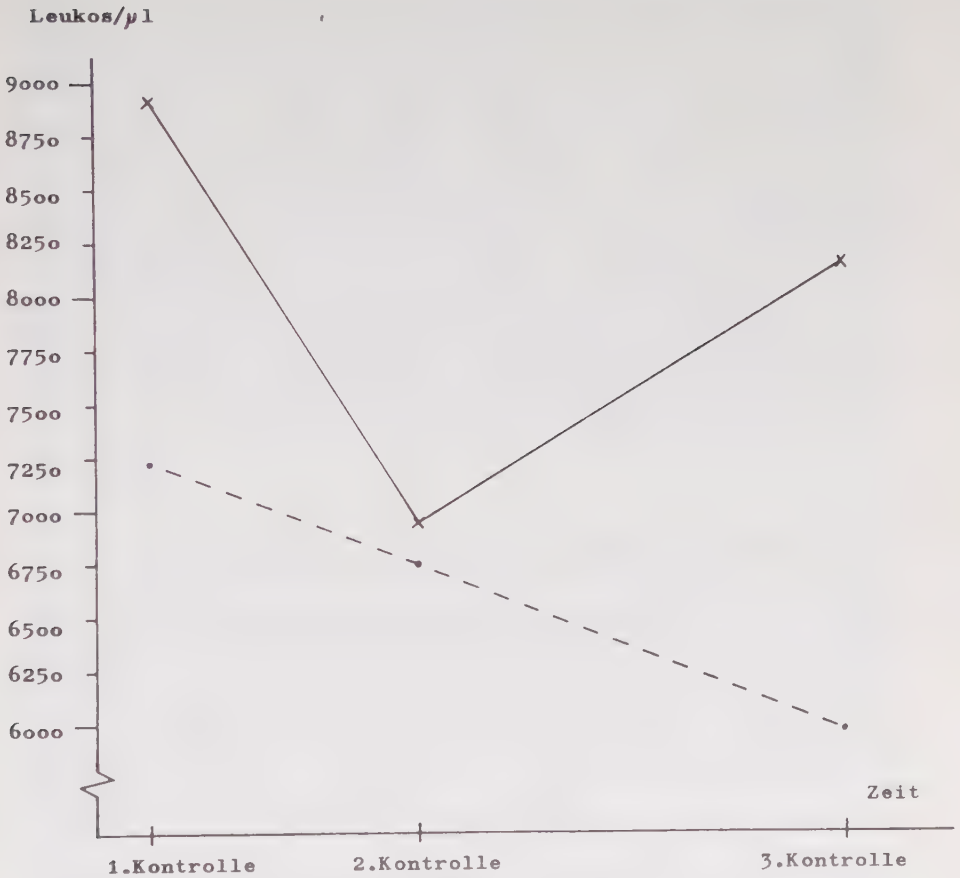
Abb. 28: Mittelwerte der Hämoglobinkonzentration
bei Patienten mit Leberzirrhose und Herzinsuffizienz



Patienten mit global dekomp. Herzinsuff. —————

Patienten mit Leberzirrhose - - - - -

Abb. 29: Mittelwerte der Leukozytenzahl
bei Patienten mit Leberzirrhose und Herzinsuffizienz



Patienten mit global decomp. Herzinsuff. —————

Patienten mit Leberzirrhose - - - - -

4. DISKUSSION

4.1 Gesunde Probanden

Die gefundenen mittleren Plasmakonzentrationen des Kontrollkollektivs von $34,5 \pm 7,1$ ng/ml ($\pm$ Standardabweichung) für Beta-Thromboglobulin und $7,4 \pm 3,3$ ng/ml für Plättchenfaktor 4 sind mit den in der Literatur beschriebenen Werten vergleichbar. So ermittelten Andrassy et al. (1980) bei gesunden Probanden Durchschnittswerte von $34,7 \pm 9,4$ ng/ml für Beta-Thromboglobulin und $5,8 \pm 2,7$ ng/ml für Plättchenfaktor 4 und damit also durchaus ähnliche Ergebnisse. Innerhalb der vorliegenden Normalgruppe war kein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich der Konzentrationen beider Plättchenfaktoren nachzuweisen; ebensowenig konnte hier eine Zunahme der Plasmakonzentrationen mit ansteigendem Lebensalter festgestellt werden. Man kann demnach davon ausgehen, daß das Kontrollkollektiv zum Vergleich mit den Gruppen der Kranken gut geeignet war.

4.2 Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz

Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz hatten unabhängig vom Ausgang der Erkrankung zu Beginn in der 1. Kontrolle und während der Therapie in der 2. Kontrolle in etwa gleichem Ausmaß stark erhöhte Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4). Unmittelbar vor ihrer Entlassung aus stationärer Therapie bzw. nach deutlicher klinischer Besserung hatten die Kranken hinsichtlich beider Plättchenfaktoren signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur 1. Kontrolle zu Beginn der Therapie, obwohl sie gegenüber der Kontrollgruppe noch immer angehoben waren. Die dritten und letzten Kontrollwerte waren im Gegensatz dazu bei Patienten, die kurz nach der 3. Kontrolle verstarben, unverändert hoch oder teilweise sogar noch erhöht. Bei allen drei Kontrollen fiel bei den herzinsuffizienten Patienten der Plättchenaggregationstest nach Breddin ohne Induktion durch einen Zusatz in

insgesamt 54 Prozent pathologisch aus und zeigte im Verlauf der Therapie keine wesentliche Veränderung.

Die erhöhten Konzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 bei Kranken mit Herzinsuffizienz sind ebenso wie der hohe Anteil pathologischer Plättchenaggregationstests als eine abnormal gesteigerte Aggregationsneigung bzw. Aktivierung der Thrombozyten zu interpretieren. Die klinische Erfahrung der Thrombosegefahr bei herzinsuffizienten Patienten, die konsequenterweise eine Low-dose Prophylaxe mit Heparin als sinnvoll erscheinen läßt, wird durch diese Beobachtung eindringlich bestätigt. Als Ursachen eines veränderten Plättchenverhaltens können - abgesehen von den bekannten medikamentösen Möglichkeiten einer Beeinflussung, wie sie vor allem von der Acetylsalicylsäure bekannt sind - neben rheologischen Alterationen und Veränderungen an der Gefäßwand auch eine veränderte Zusammensetzung der Serumeiweiße diskutiert werden.

Von diesen drei grundsätzlich möglichen Erklärungen, warum die Bereitschaft der Thrombozyten zur Aggregation bei herzinsuffizienten Patienten gesteigert ist, kann eine Veränderung der Zusammensetzung der Serumeiweiße nach den bisherigen klinischen Erfahrungen wohl ausgeschlossen werden. Die global dekompenzierte Herzinsuffizienz bezeichnet die Unfähigkeit des rechten und linken Ventrikels, eine dem Bedarf der Peripherie entsprechende Förderleistung zu erbringen. Hierbei ist also das Herzzeitvolumen vermindert und damit die Strömungsgeschwindigkeit der Blutsäule verlangsamt, was möglicherweise für sich allein ausreicht, eine erhöhte Aggregationsneigung der Blutplättchen herbeizuführen. Der genaue Mechanismus bleibt dabei allerdings unklar.

Inwieweit durch die Minderversorgung der Peripherie auch eine Alteration der Gefäßendothelien bewirkt wird, die eine Aktivierung der Plättchen bedingen könnte, ist ebenfalls zur Zeit nicht beantwortbar. Unterstützend auf diese Aggregationsneigung könnte zusätzlich die Immobilisierung der Patienten durch strenge Bettruhe

und die dadurch bedingte weitere Strömungsverlangsamung des Blutes wirken. Ebenfalls könnte eine zu aggressive Behandlung mit Diuretika zu einer Hämokonzentration führen, die eine Thrombose-neigung mit sich bringt. Für Umsatzsteigerungen im Sinne einer schleichenden Verbrauchskoagulopathie gibt es bei den gefundenen normalen Gerinnungsparametern, der normalen Antithrombin III-Aktivität und normalen Thrombozytenzahlen pro Mikroliter keinen Anhalt.

Als wichtigster und entscheidender Mechanismus kann also möglicherweise das verminderte Herzzeitvolumen angenommen werden. Hierdurch könnten auch die Veränderungen hinsichtlich der Höhe der Mittelwerte beider Thrombozytenfaktoren im Verlauf der Therapie erklärt werden. Das Ziel der Therapie bei den Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz war die kardiale Rekompensation, die durch eine konsequente Behandlung mit Herzglykosiden, Saluretika und weitgehende körperliche Schonung ermöglicht werden sollte. Bei den meisten Kranken wurde dieses Ziel erreicht, und sie konnten nach deutlicher klinischer Besserung die Klinik verlassen. Man kann bei diesen Patienten wohl davon ausgehen, daß ihre Herzleistung bzw. ihr Herzzeitvolumen gesteigert und damit die Strömungsverhältnisse des Blutes verbessert werden konnten. Höchstwahrscheinlich erklärt dies den signifikanten Abfall der Mittelwerte der beiden Thrombozytenfaktoren nach deutlicher klinischer Besserung in der 3. Kontrolle gegenüber den Ausgangswerten zu Beginn der Therapie in der 1. Kontrolle.

Die kardiale Situation bei den Patienten, die nach der 3. Kontrolle verstarben, besserte sich im Verlauf der Therapie offensichtlich nicht. Die gegenüber der 1. Kontrolle zu Beginn der Therapie nicht niedriger liegenden und teilweise sogar etwas erhöhten Konzentrationen der beiden Plättchenfaktoren in der 3. Kontrolle unmittelbar vor dem Tod der Patienten können deshalb als Ausdruck des unveränderten oder sogar noch niedrigeren Herzzeitvolumens und der damit verbundenen schlechteren rheologischen Verhältnisse interpretiert werden.

Inwieweit noch andere Mechanismen für die Erklärung des veränderten Plättchenverhaltens bei global dekompensierter Herzinsuffizienz in Frage kommen, muß gegenwärtig offenbleiben und in weiteren Arbeiten untersucht werden. Beispielsweise wäre es auch denkbar, daß Nierenfunktionsstörungen, die bei Herzinsuffizienz vorkommen können, daran ursächlich mitbeteiligt sind. Hierbei werden allerdings typischerweise erhöhte Beta-Thromboglobulin-Konzentrationen bei weitgehend unverändert niedrigen Plättchenfaktor 4-Werten gefunden (Andrassy et al., 1980).

Ogleich bei dieser Untersuchung eine Differenzierung der Plasmakonzentrationen beider Plättchenfaktoren bezüglich des Ausgangs bzw. der Schwere der Erkrankung möglich war, wird dies in der Praxis wohl keine große Bedeutung erlangen können, weil die Häufigkeitsverteilungen des jeweiligen Plättchenfaktors von Patienten mit klinischer Besserung und solchen, die später verstarben, sich doch beträchtlich überschneiden. Auch die intraindividuellen Schwankungen der einzelnen Messungen sind recht erheblich. Dennoch ist die Bestimmung der beiden Thrombozytenfaktoren bei herzinsuffizienten Patienten von grundsätzlichem Interesse und sehr aufschlußreich in Bezug auf die gesteigerte Thrombozytenaktivität. Es wäre für die Abklärung der Ursache der anormalen Neigung zur Plättchenaggregation interessant, in weiteren Arbeiten zu untersuchen, ob bei herzinsuffizienten Kranken eine Korrelation zwischen dem Herzminutenvolumen und der Plasmakonzentration von Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4 besteht.

4.3 Patienten mit Leberzirrhose

Die Kranken mit Leberzirrhose hatten zu Beginn der Therapie in der 1. Kontrolle und in der 3. Kontrolle nach Therapie im Vergleich zur Normalgruppe signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin, was für Plättchenfaktor 4 jedoch nicht zutraf. Die Konzentrationen beider Thrombozytenfaktoren zeigten dabei im Verlauf der Therapie keine wesentlichen Veränderungen und blieben auf einem weitgehend unverändertem Niveau.

Ganz offensichtlich konnten die ohnehin verschiedenen therapeutischen Ansätze das anormale Thrombozytenverhalten nicht beeinflussen.

Die Werte der Patienten, die später verstarben, unterschieden sich bezüglich der Konzentrationen beider Faktoren nicht von denen der anderen. Kranke mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie unter 100000 pro Mikroliter zeigten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich beider Thrombozytenfaktoren gegenüber Patienten mit höheren Plättchenzahlen. Diese hatten im Vergleich zum Kontrollkollektiv deutlich erhöhte Konzentrationen für Beta-TG, während sich für PF 4 keine signifikante Erhöhung ergab. Dagegen hatten die Patienten mit Thrombozytopenie gegenüber den gesunden Probanden Werte, die für Beta-TG nach dem Wilcoxon-Test nicht, aber für PF 4 signifikant niedriger lagen.

Der Plättchenaggregationstest fiel bei den Kranken mit Leberzirrhose in insgesamt 11 Prozent pathologisch aus und zeigt damit ebenso wie die signifikante Erhöhung von Beta-Thromboglobulin eine gesteigerte Aggregationsneigung bzw. Aktivität der Blutplättchen auf. Dabei ist das Kollektiv der Kranken mit Zirrhose jedoch nicht einheitlich und man muß eine Differenzierung nach der Zahl der Thrombozyten vornehmen. Entgegen den Ergebnissen von Okuno (Okuno et al., 1977), der bei Patienten mit Leberzirrhose sowie malignen Tumoren und verminderten Thrombozytenzahlen erhöhte Plättchenfaktor 4-Konzentrationen im Plasma fand, ergab die vorliegende Untersuchung zumindest hinsichtlich des Plättchenfaktors 4 bei Plättchenzahlen unter 100000 pro Mikroliter gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte. Hiermit konnte die Beobachtung von Brown (Brown et al., 1980) bestätigt werden, der von einer Verminderung der Konzentrationen der beiden Plättchenfaktoren bei Thrombozytopenie berichtet. Auch Untersuchungen neueren Datums (Schneider et al., 1982) zeigten bei Leberzirrhose mit stark verminderten Thrombozytenzahlen keine Erhöhung der beiden Thrombozytenmarker.

Die vorliegende Arbeit ergab für den Zusammenhang zwischen der Zahl der Thrombozyten pro Mikroliter und der Konzentration von Beta-TG eine Korrelation von $r = +0,43$, für PF 4 von $r = +0,29$. Patienten mit Leberzirrhose und niedrigeren Blutplättchenzahlen tendierten demnach, zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Beta-TG und PF 4 als solche mit höheren Thrombozytenzahlen. Während Schneider et al. (1982) Patienten mit weit fortgeschrittener Leberzirrhose und einer entsprechend sehr deutlichen Thrombozytopenie mit einem Mittelwert von 109000 pro Mikroliter beobachteten, war bei der vorliegenden Untersuchung die mittlere Plättchenzahl mit 168000 pro Mikroliter deutlich höher. Wahrscheinlich erklärt dies, warum Schneider et al. einheitlich niedrige Konzentrationen beider Thrombozytenfaktoren bestimmten, bei der vorliegenden Arbeit jedoch teilweise sehr deutlich erhöhte Werte gefunden wurden.

Im Gegensatz zu den herzinsuffizienten Kranken kommen bei Patienten mit Leberzirrhose und höheren Plättchenzahlen als 100000 pro Mikroliter rheologische Alterationen oder Veränderungen an der Gefäßwand zur Erklärung der gesteigerten Aggregationsneigung der Thrombozyten wohl kaum in Frage. Vielmehr sind die Zirkulationsverhältnisse bei Leberzirrhose eher als eine "hyperdynamie" Zirkulation mit erhöhtem Herzminutenvolumen und vermehrter peripherer Durchblutung zu bezeichnen. Ebenso kann eine Veränderung im Sinne der Hyperkoagulabilität ausgeschlossen werden, da durch die geminderte Syntheseleistung der Leber bei Zirrhose die Produktion plasmatischer Gerinnungsfaktoren herabgesetzt ist.

Ob die bei Leberzirrhose nachweisbaren Umsatzsteigerungen im Sinne einer schleichenden Verbrauchskoagulopathie zur Erklärung in Frage kommen, kann nicht ganz sicher beantwortet werden. Allerdings müßte man hier bei Thrombozytenverbrauch und dadurch bedingter Thrombozytopenie hohe Konzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 erwarten, was den beobachteten Ergebnissen widerspricht. Außerdem kommt es bei aktivierter intravasaler Gerinnung zum Verbrauch von Antithrombin III, es fand

sich in der vorliegenden Arbeit jedoch eine positive Korrelation zwischen Antithrombin III und Beta-Thromboglobulin von $r = +0,35$. Man müßte bei Umsatzsteigerungen im Sinne einer schleichenden Verbrauchskoagulopathie aber einen Verbrauch von Antithrombin III und Thrombozyten bei erhöhten Konzentrationen der Plättchenfaktoren, also einen gegensinnigen Zusammenhang erwarten.

Die Konstellation " deutlich erhöhte Konzentrationen von Beta-TG bei weitgehend unveränderten Werten von PF 4" erinnert an die Situation bei Niereninsuffizienz (Andrassy et al., 1980). Man könnte also an eine Nierenfunktionsstörung im Sinne des hepatorenalen Syndroms denken, die vor allem bei präterminaler Leberinsuffizienz beobachtet wird. Allerdings wäre damit kaum die positive Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und den beiden Thrombozytenfaktoren zu erklären. Hohe Konzentrationen von Beta-TG und PF 4 müßten beim hepatorenalen Syndrom wohl eher präterminal bei niedrigen Blutplättchenzahlen erwartet werden.

Die Thrombozytopenie bei Leberzirrhose kann verschiedene Ursachen haben. Erstens ist eine vermehrte Sequestration der Thrombozyten und zweitens eine verkürzte Überlebenszeit der Plättchen durch vermehrte Phagozytose in der vergrößerten Milz oder eine schleichende Verbrauchskoagulopathie möglich. Drittens könnte eine herabgesetzte Bildungsrate oder gestörte Megakaryozytenreifung die Ursache sein. Eine Sequestration im Sinne einer Verteilungsstörung der zirkulierenden und der in der Milz befindlichen Thrombozyten könnte die Erhöhung von Beta-TG nicht erklären, so daß man einen extravasalen Thrombozytenabbau im Makrophagensystem annehmen muß. Bei einem ausgeprägten Hypersplenismus bzw. ausgeprägtem Thrombozytenabbau und dadurch bedingter deutlicher Thrombozytopenie müßten dann allerdings die höchsten Konzentrationen von Beta-TG und PF 4 gemessen werden und damit genau das Gegenteil dessen eintreten, was bei der vorliegenden Untersuchung beobachtet wurde.

Einen Hinweis auf einen starken Thrombozytenumsatz bei Leberzirrhose geben die Untersuchungen von Stein und Harker (1982) bei Patienten mit Leberzirrhose und nur geringgradiger Thrombozytopenie, die eine deutlich verkürzte Plättchenüberlebenszeit von 5,8 Tagen gegenüber 9,5 im Kontrollkollektiv bei einer beinahe Verdoppelung des Plättchenumsatzes von 35000 auf 64000 Thrombozyten pro Mikroliter und Tag ergaben. Es ist also vielmehr zu fragen, warum bei Hypersplenismus und dadurch bedingter Thrombozytopenie die beiden Thrombozytenfaktoren nicht stark erhöht sind.

O'Brien et al. (1974) fanden bei idiopathischer thrombozytopenischer Purpura verminderte Konzentrationen von Plättchenfaktor 4, obwohl die Thrombozytenüberlebenszeit deutlich reduziert war. O'Brien nahm bei immunologisch bedingter Plättchendestruktion an, daß hierbei die Freisetzung aus den Alpha-Granulationen in das strömende Blut verhindert wird. Möglicherweise kann dies auch beim Hypersplenismus in der Milz durch Phagozytose vorausgesetzt werden, so daß die Plättchenfaktoren bei Leberzirrhose nur bei intravaskulärer Destruktion freigesetzt werden können, nicht aber beim Abbau in der Milz.

Es könnte aber auch sein, daß bei Leberzirrhose anfänglich ein gesteigerter Umsatz der Thrombozyten bei vermehrtem Abbau in der Milz und verkürzter Überlebenszeit zustande kommt, der sich in einer entsprechenden Erhöhung von Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4 ausdrückt. Eine Steigerung der Thrombopoese kann in diesem Stadium der Krankheit den Plättchenabbau noch weitgehend ausgleichen. Bei fortgeschrittenen Fällen überwiegt dann möglicherweise eine sekundäre Bildungsstörung der Plättchen im Knochenmark, die zu einer ausgeprägten Thrombozytopenie und dadurch zu einem herabgesetzten Plättchenabbau in der Milz bei niedrigen Werten von Beta-TG und PF 4 führt.

Eine weitere Beeinflussungsmöglichkeit der Thrombozyten im Sinne eines gesteigerten Aggregationsverhaltens könnte durch eine Veränderung der Serumeiweiße gegeben sein. So konnte Avenarius (1980)

durch Thrombozytenaggregationstests beweisen, daß Albumin und Gammaglobuline bei Leberzirrhose in gegensätzlicher Weise das Aggregationsverhalten der Blutplättchen beeinflussen. Mit zunehmend höherem Gehalt an Gammaglobulin - wie es für die Zirrhose ja typisch ist - nahm auch die Aggregationsneigung zu. Offensichtlich werden in Abhängigkeit von der Serumzusammensetzung verschiedene Proteine an der Oberfläche der Thrombozyten adsorbiert, wobei eine Vermehrung von Gammaglobulinen im Serum - also kationisch wandernder Proteine - die Aggregationsneigung der Blutplättchen steigert.

Diese Theorie könnte bei den Patienten mit Leberzirrhose den hohen Anteil pathologischer Thrombozytenaggregationstests und gleichzeitig die signifikante Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin im Anfangsstadium der Erkrankung, wenn die Thrombozytenzahl noch hoch ist, erklären. Der Hypersplenismus würde dann unabhängig davon mit zunehmendem Schweregrad der Zirrhose für eine Verminderung der Thrombozyten sorgen, ohne allerdings die Werte von Beta-TG und PF 4 zu erhöhen, so daß nunmehr ganz einfach intravasal weniger Blutplättchen aktiviert und damit weniger Beta-TG und PF 4 freigesetzt werden. Trotzdem bleibt auch durch diese Theorie unklar, warum Beta-TG signifikant erhöht ist und PF 4 nicht. Da sich selbst bei den wenigen Patienten, die mit Human-Albumin behandelt wurden, während der Therapie keine Veränderungen der Plättchenfaktoren ergaben, könnte man dies als Hinweis darauf verstehen, daß es weniger auf die Hypalbuminämie, als auf die absolute Vermehrung der Gammaglobuline ankommt.

Um diesen Sachverhalt abzuklären, wäre es aufschlußreich, in weiteren Arbeiten zu untersuchen, ob bei Patienten mit Leberzirrhose eine Korrelation zwischen Beta-TG bzw. PF 4 und den Konzentrationen von Albumin und Gammaglobulin oder anderen Serumparametern besteht. Eine wirklich schlüssige und gesicherte Erklärung des veränderten Thrombozytenverhaltens bei Leberzirrhose, das sich zudem im Verlauf der Erkrankung nicht einheitlich darstellt oder sogar in gegensätzlicher Weise verändert, muß jedenfalls weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

4.4 Zusammenhang zwischen Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4

Bei der vorliegenden Arbeit ergab sich sowohl bei den Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz mit $r = +0,64$ als auch bei an Leberzirrhose Erkrankten mit $r = +0,77$ ein hoher Korrelationskoeffizient als Maß für den Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4. Die Konzentrationen beider Thrombozytenfaktoren korrelierten bei den gesunden Probanden der Kontrollgruppe mit $r = +0,63$. Die gefundenen Korrelationskoeffizienten r liegen damit zwischen den in der Literatur beschriebenen von $r = +0,62$ (Doyle et al., 1980) und $r = +0,94$ (Lundlam et al., 1979) bei anderen Erkrankungen.

Diese Werte sind angesichts der gemeinsamen Lokalisation von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 in den Alpha-Granulationen der Thrombozyten und der gemeinsamen Freisetzung in der Release-Reaktion zu erwarten. Unklar bleibt in diesem Zusammenhang, warum bei Patienten mit Leberzirrhose Beta-Thromboglobulin signifikant erhöht war, während dies für Plättchenfaktor 4 nicht zutraf.

4.5 Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4

Es fand sich für die Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz kein Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen der beiden Plättchenfaktoren und der Zahl der Thrombozyten pro Mikroliter. Dagegen korrelierten bei Kranken mit Leberzirrhose - wie oben schon beschrieben und gedeutet - die Thrombozytenzahlen mit Beta-Thromboglobulin ($r = +0,43$) und mit Plättchenfaktor 4 ($r = +0,29$) signifikant hoch. Patienten mit Leberzirrhose und einer ausgeprägten Thrombozytopenie unter 100000 pro Mikroliter hatten signifikant niedrigere Konzentrationen von beiden Plättchenfaktoren als Kranke mit höheren Plättchenzahlen. Die deutlich niedrigeren

Thrombozytenzahlen bei Patienten mit Leberzirrhose gegenüber denen bei Herzinsuffizienz können wohl weitgehend als Folge eines sekundären Hypersplenismus gedeutet werden.

Das Ansteigen der mittleren Thrombozytenzahl in der 3. Kontrolle kurz vor der Entlassung aus stationärer Behandlung bei Patienten mit Leberzirrhose und bei Kranken mit Herzinsuffizienz bleibt unklar. Dies kann zumindest bei den an Leberzirrhose Erkrankten nicht so interpretiert werden, daß bei der 3. Kontrolle weniger Thrombozyten umgesetzt worden sind, da die Konzentrationen der beiden Plättchenfaktoren unverändert hoch waren. Bei den Kranken mit global dekompensierter Herzinsuffizienz und deutlicher klinischer Besserung könnte diese Deutung allerdings zutreffen.

4.6 Zusammenhang zwischen den Parametern des Thrombozytenaggregationstests und den beiden Plättchenfaktoren

Der Chiquadrat-Unabhängigkeitstest ergab nach der Einteilung aller Meßwerte insgesamt in normale und pathologische Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Beta-TG als auch des PF 4 eine Abhängigkeit vom Resultat des Thrombozytenaggregationstests. Beim quantitativen Vergleich der vier Meßgrößen des Plättchenaggregationstests bei pathologischem Ergebnis und der Konzentrationen von beiden Thrombozytenmarkern fand sich eine bedeutsame Korrelation zwischen Beta-TG bzw. PF 4 und dem Winkel Alpha 2 ($r = +0,3$ bzw. $r = +0,31$) sowie der Reaktionszeit Tr ($r = -0,27$ bzw. $r = -0,37$). Der Winkel Alpha 1 und der Quotient aus Alpha 2 : Tr korrelierten nicht mit der Konzentration von Beta-TG und PF 4. Es konnte damit in gewisser Weise die Beobachtung von Cella et al. (1979) bestätigt werden, der bei gesunden Probanden eine signifikante Korrelation von $r = +0,575$ zwischen Beta-Thromboglobulin und der maximalen Höhe der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation (gemessen in willkürlich festgelegten Einheiten) feststellte.

Eine andere Untersuchung bei Diabetikern (Bender et al., 1980) konnte allerdings keinen Zusammenhang zwischen den Parametern der spontanen Thrombozytenaggregation und den Konzentrationen von Beta-TG und PF 4 aufzeigen. Ganz offensichtlich sind die Meßergebnisse der beiden Plättchenfaktoren und der Thrombozytenaggregationstests Ausdruck verschiedener Aspekte der Thrombozytenfunktion. Die Aggregationstests, die ja mit plättchenreichem Zitratplasma in einer Küvette in einem unphysiologischen Milieu arbeiten, scheinen vor allem die besonders stabilen Veränderungen des Aggregationsverhaltens zu erfassen. Dahingegen drücken die Plasmakonzentrationen der beiden Plättchenfaktoren mit ihren sehr kurzen Halbwertszeiten eher die momentane in vivo-Aktivität der Thrombozyten aus.

Offensichtlich sind die beiden Plättchenfaktoren empfindlichere Marker pathologischen Thrombozytenverhaltens als die Aggregationstests, denn während nur insgesamt 35 Prozent der Thrombozytenaggregationen pathologisch waren, so betrug der Anteil krankhafter Ergebnisse für Beta-TG 59 und für PF 4 52 Prozent. Bei pathologischem Ausfall des Thrombozytenaggregationstests waren die beiden Plättchenfaktoren meistens auch pathologisch erhöht (Beta-TG in 72 Prozent und PF 4 in 69 Prozent der Fälle), umgekehrt traf dies nicht in diesem Maße zu. Nur 43 Prozent der Aggregationstests waren bei pathologisch erhöhtem Beta-TG-Wert ebenfalls krankhaft verändert, während dieser Prozentsatz bei anormaler PF 4-Konzentration 46 Prozent betrug. Auch diese Resultate machen es wahrscheinlich, daß die Aggregationstests eher die stabilen und die Plättchenfaktoren eher die kurzfristigen Veränderungen des Aggregationsverhaltens der Blutplättchen erfassen.

4.7 Zusammenhang zwischen Parametern der Blutgerinnung und den Plättchenfaktoren

Parameter der Blutgerinnung wie die partielle Thromboplastinzeit, der Quickwert, die Thrombinzeit und die Hämoglobin-Konzentration, die Leukozytenzahl pro Mikroliter korrelierten bei den Patienten mit Leberzirrhose und bei herzinsuffizienten Kranken nicht mit der Plasmakonzentration von Beta-TG bzw. PF 4. Allein Antithrombin III korrelierte signifikant bei Leberzirrhose mit Beta-TG ($r = + 0,35$, $p < 0,01$), jedoch nicht mit PF 4. Bei den Patienten mit Herzinsuffizienz fand sich hierbei keine Korrelation. Die Bedeutung dieses Zusammenhanges bei Leberzirrhose ist unklar und kann sicherlich nicht hinreichend durch die veränderte Zusammensetzung der Serumeiweiße bei Leberzirrhose erklärt werden, deutet aber auf die komplizierten und unübersichtlichen Veränderungen der gerinnungsphysiologischen Vorgänge bei dieser Erkrankung hin.

Die bei Leberzirrhose deutlich höher bzw. niedriger als bei Herzinsuffizienz gefundenen mittleren Werte der partiellen Thromboplastinzeit, des Quickwertes, der Thrombinzeit und des Antithrombin III erklären sich einerseits durch eine verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber. Zusätzlich könnte hierbei jedoch auch noch eine schwer zu beurteilende schleichende Verbrauchskoagulopathie eine Rolle spielen. Die niedrige Durchschnittszahl der Leukozyten pro Mikroliter ist ebenso wie die geringe Zahl der Erythrozyten bzw. der Hämoglobinkonzentration wohl weitgehend durch den Hypersplenismus bei Leberzirrhose bedingt.

4.8 Schlußbetrachtung

Abschließend kann man feststellen, daß sich Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 auch in der vorliegenden Untersuchung als sinnvolle Möglichkeit einer quantitativen Erfassung der in vivo-Aktivität der Thrombozyten erwiesen haben. Als nachteilig zeigte sich allerdings die aufwendige und stör anfällige Methodik; vor allem müssen bei der klinischen Anwendung die besonderen Blutabnahmekonditionen streng eingehalten werden. Bedingt durch die kurzen Halbwertszeiten der beiden Thrombozytenfaktoren kann die Einzelbestimmung nur Aussagen über einen momentan vermehrten intravasalen Plättchenumsatz machen. Dies erklärt auch die gefundenen starken intra- und interindividuellen Schwankungen der Meßergebnisse, so daß einer einzelnen Bestimmung nicht zu viel Bedeutung beigemessen werden darf. Vielmehr können nur wiederholte Messungen den Schluß auf einen eventuell kontinuierlich erhöhten Thrombozytenumsatz bzw. eine gesteigerte Aggregationsneigung nahelegen.

Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4 als Thrombozytenmarker und die verschiedenen Thrombozytenaggregationstests mit oder ohne Induktion durch einen Zusatz sollten nicht als konkurrierende, sondern als sich ergänzende Methoden aufgefaßt werden. Inwieweit sich die Messung der Konzentrationen von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 im Plasma in der klinischen Praxis durchsetzen wird, bleibt abzuwarten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit global dekompensierter Herzinsuffizienz hatten unabhängig vom Ausgang der Erkrankung zu Beginn und während der Therapie in etwa gleichem Ausmaß signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin (Beta-TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4) gegenüber einer Kontrollgruppe im Sinne einer gesteigerten Thrombozytenaktivität. Unmittelbar vor ihrer Klinikentlassung nach deutlicher klinischer Besserung hatten die Kranken hinsichtlich beider Plättchenfaktoren deutlich niedrigere Werte im Vergleich zur 1. Kontrolle, obwohl sie gegenüber der Kontrollgruppe noch immer angehoben waren. Die letzten Kontrollwerte waren dagegen bei Patienten, die kurz danach verstarben, unverändert hoch und teilweise sogar noch erhöht.

Die Kranken mit Leberzirrhose hatten zu Beginn der Therapie und in der letzten Kontrolle vor ihrer Entlassung im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin, was jedoch für Plättchenfaktor 4 nicht zutraf. Die Konzentrationen beider Thrombozytenfaktoren zeigten im Verlauf der Therapie keine wesentlichen Veränderungen und die Werte der Patienten, die später verstarben, keinen Unterschied zu denen der anderen. Kranke mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie unter 100000 pro Mikroliter, die gegenüber den gesunden Probanden signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen von PF 4, nicht jedoch von Beta-TG, hatten, unterschieden sich deutlich von Patienten mit höheren Plättchenzahlen. Diese wiesen im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant höhere Werte von Beta-Thromboglobulin auf, während dies für Plättchenfaktor 4 nicht festgestellt werden konnte. Bei den Patienten mit Leberzirrhose zeigte sich der Zusammenhang zwischen den beiden Plättchenfaktoren und der Plättchenzahl auch darin, daß die Thrombozytenzahl pro Mikroliter mit der Plasmakonzentration von Beta-TG und von PF 4 signifikant positiv korrelierte.

LITERATURVERZEICHNIS

- Andrassy, K., D. Depper-
mann, E. Ritz, J. Koder-
isch, H. Seelig
Different effects of renal failure on
beta-thromboglobulin and high affinity
platelet factor 4 (HA-PF 4) - concen-
trations.
Thrombosis Research 18: 469-475, 1980
- Avenarius, H.J.
Thrombozytenaggregation und Serumeiweiße.
In: H. von Voss und U. Göbel (Hrsg.):
Praktische Anwendung der Thrombozyten-
funktionsdiagnostik.
Thieme-Verlag Stuttgart, S.: 86-92, 1980
- Avenarius, H.J., J. Dein-
hardt
Durchführung und Auswertung von Aggrega-
tionstesten. In: H. von Voss und U.
Göbel (Hrsg.): Praktische Anwendung der
Thrombozytenfunktionsdiagnostik.
Thieme-Verlag Stuttgart, S.: 57-68, 1980
- Begg, G.S., D.S. Pepper,
C.N. Chesterman, F.J.
Morgan
Complete covalent structure of human
beta-thromboglobulin.
Biochemistry 17: 1739 ff., 1978
- Bender, N., M. Ziemer, I.
Friedrich, C. Kirchmaier
Beta-Thromboglobulin, ein neuer Parame-
ter zur Beurteilung des Plättchenum-
satzes in vivo. In: H. von Voss und U.
Göbel (Hrsg.): Praktische Anwendung der
Thrombozytenfunktionsdiagnostik.
Thieme-Verlag Stuttgart, S.: 134-138, 1980
- Breddin, K., H. Grun, H.J.
Krzywanek, W.P. Schremmer
Zur Messung der spontanen Thrombozyten-
aggregation - Plättchenaggregationstest
III.
Klin. Wschr. 53: 81-89, 1975

Broekmann, M.J., R.I.
Handin, P. Cohen

Distribution of fibrinogen and platelet factor 4 and XIII in subcellar fractions of human platelets.

Brit. J. Haemat. 31: 55 ff., 1975

Brown, T.R., T.S. Thomson,
D.A. Walz

Improved radioimmunoassay of platelet factor 4 and beta-thromboglobulin in plasma.

Clinica Chimica Acta 101: 225-233, 1980

Cella, G., J. Zahavi, H.
A. de Haas, V.V. Kakkar

Beta-thromboglobulin, platelet production time and platelet function in vascular disease.

Brit. J. Haemat. 43: 127-136, 1979

Deuel, T.F., P.S. Keim, M.
Farmer, R.L. Henrikson

Amino acid sequence of human platelet factor 4.

Proc. Nat. Acad. Sci. 74: 2256-2258, 1977

Dewan, H.A., T. Marshall,
D. Weightman, V. Prakash,
P.J. Boon

Beta-thromboglobulin in antecubal vein blood - the influence of age, sex and blood group.

Thrombos. Haemostas. 42: 1159-1163, 1979

Doyle, D.J., C.N. Chester-
man, J.F. Cade, J.R. Mc-
Gready, G.C. Rennie, F.J.
Morgan

Plasma concentrations of platelet specific proteins correlated with platelet survival.

Blood 55: 82-84, 1980

Green, L.H., E. Seropian,
R.I. Handin

Platelet activation during exercise-induced myocardial ischemia.

N. Engl. J. Med. 302: 193-197, 1980

Handin, R.I., H.J. Cohen

Purification and binding properties of human platelet factor 4.

J. Biol. Chem. 251: 4273-4282, 1976

- Handin, R.I., M. McDonough, M. Lesch
Elevation of platelet factor 4 in acute myocardial infarction: Measurement by radioimmunoassay.
J. Lab. Clin. Med. 91:340-349, 1978
- Levine, S.P., H. Wohl
Human platelet factor 4: Purification and characterisation by affinity chromatography.
J. Biol. Chem. 251: 324-328, 1976
- Lundlam, C.A., J.D. Cash
Studies on the liberation of beta-thromboglobulin from human platelets in vitro.
Brit. J. Haemat. 33: 239-247, 1976
- Lundlam, C.A., J.R. O'Brien, A.E. Bolton, M. Etherington
A comparison between the plasma concentration of immunologically assayed platelet factor 4 and beta-thromboglobulin and the heparin clotting time.
Thrombosis Research 15: 523-530, 1979
- Moore, S., D.S. Pepper, J.D. Cash
The isolation and characterisation of a platelet specific beta-globulin (beta-thromboglobulin) and the detection of antiurokinase and antiplasmin released from thrombin-aggregated washed human platelets.
Biochem. Biophys. Acta 379: 360-369, 1975
- Morgenstern, E., W. Schneider
Zellbiologische Grundlagen der Plättchenfunktion. In: H. von Voss und U. Göbel (Hrsg.): Praktische Anwendung der Thrombozytenfunktionsdiagnostik.
Thieme-Verlag Stuttgart, S.: 1-16, 1980
- O'Brien, J.R., M. Etherington, S. Jamieson, P. Lawford
Heparin thrombin clotting-time and platelet factor 4.
Lancet, ii: 656-657, 1974

- Okuno, T., D. Crockatt Platelet factor 4 activity and thromboembolic episodes.
J. Clin. Pathol. 67: 351-355, 1977
- Sachs, L. Angewandte Statistik: Statistische Methoden und ihre Anwendung. 5. Aufl.
Springer-Verlag, Berlin, 1978
- Schernthaner, G., K. Silberbauer, I. Mühlhauser Zur klinischen Bedeutung der radioimmunologischen Bestimmung von Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4.
Acta. Med. Austriaca 6: 375 ff., 1979
- Schneider, W., R.E. Scharf, W. Schramm Thrombozyten und Lebererkrankungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1336-1339, 1982
- Seegers, W.H. Antithrombin III. Theory and clinical applications.
Am. J. Clin. Pathol. 69 (4): 299-359, 1978
- Smith, R.C., J. Duncanson, C.V. Ruckley, R.G. Webber, N.C. Allan, J. Dawes, A.E. Bolton, W.M. Hunter, D.S. Pepper, J.D. Cash Beta-thromboglobulin and deep vein thrombosis.
Thrombos. Haemostas. 39: 338-345, 1978
- Stein, S.F., L.A. Harker Kinetic and functional studies of platelets, fibrinogen, and plasminogen in patients with hepatic cirrhosis.
J. Lab. Clin. Med. 99: 217-230, 1982

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich habe die Dissertation mit dem Titel:

" Beta-Thromboglobulin- und Plättchenfaktor 4-
Plasmakonzentrationen bei Patienten mit global
dekompensierter Herzinsuffizienz sowie bei
Patienten mit Leberzirrhose "

selbstständig angefertigt; ich habe außer den
im Schriftenverzeichnis angegebenen Hilfsmitteln
keine weiteren benutzt und alle Stellen, die
aus dem Schrifttum entnommen sind, nach der
Fundstelle unter Angabe von Titel, Auflage und
Erscheinungsjahr, Band und Seite des Werkes
kenntlich gemacht.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen
Medizinischen Fakultät bzw. keinem Fachbereich
ein Gesuch um Zulassung zur Promotion einge-
reicht, noch die vorliegende Arbeit als Disser-
tation vorgelegt.

Mainz, den 07.06.1984

Kersten Krauter

LEBENS LAUF

Am 18.03.1958 wurde ich als Sohn des technischen Angestellten Hans-Josef Krauter und seiner Ehefrau Irmgard Krauter, geb. Herbach, in Mainz geboren.

Im April 1965 wurde ich in die Grundschule in Wiesbaden aufgenommen und im September 1968 in das Gymnasium am Mosbacher Berg am gleichen Ort umgeschult. 1974-1977 besuchte ich die Oberstufe des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges desselben Gymnasiums und legte dort 1977 die Reifeprüfung ab.

Vom Oktober 1977 bis zum März 1978 leistete ich meinen Grundwehrdienst ab. Im März 1978 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Im März 1980 legte ich dort die ärztliche Vorprüfung, im März 1981 den ersten Abschnitt und im März 1983 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.

Vom April 1983 bis zum März 1984 leistete ich im Städtischen Krankenhaus Kaiserslautern das Praktische Jahr ab und bestand dort am 5.4.1984 den schriftlichen und am 7.5.1984 den mündlichen Teil des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung.

Kersten Krauter

